

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年8月14日 (14.08.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/066099 A1

(51) 国際特許分類: A61K 45/00, 31/53, A61P 25/28, 43/00, C07D 251/70, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12

市御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP), 鈴木健師 (SUZUKI,Takeshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三浦理恵 (MIURA,Masanori) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 中居英一 (NAKAI,Eiichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 八尋清 (YAHIRO,Kiyoshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 三宅哲 (MIYAKE,Akira) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 望月忍 (MOCHIZUKI,Shinobu) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 中藤和博 (NAKATOU,Kazuhiko) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県つくば市 御幸が丘21山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/01065

(22) 国際出願日: 2003年2月3日 (03.02.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-28844 2002年2月5日 (05.02.2002) JP

(74) 代理人: 長井省三 (NAGAI,Shozo); 〒174-8612 東京都板橋区 連根三丁目17番1号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo (JP).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

/続葉有]

(54) Title: 2,4,6-TRIAMINO-1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

(57) Abstract: An antementia drug containing a BEC1 potassium channel inhibitor as the active ingredient. It is proved that the BEC1 potassium channel inhibitor has an effect of ameliorating learning disability and is useful as a preventive or a remedy for diseases in which the BEC1 potassium channel seemingly participates, preferably dementia. More specifically, it is confirmed that the BEC1 potassium channel inhibitor exhibits an effect of ameliorating learning disability in an *in vivo* test. It is also found out that a compound having 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine has an effect of inhibiting the BEC1 potassium channel.

(57) 要約:

本発明は、BEC1カリウムチャネル阻害剤を有効成分とする抗痴呆薬に関する。

BEC1カリウムチャネル阻害剤は学習障害の改善作用を有し、BEC1カリウムチャネルが関与していると考えられる疾患、好ましくは痴呆の予防又は治療剤として有用であることを実証した。

具体的にはBEC1カリウムチャネル阻害剤が、*in vivo*試験において学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

また、2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジンを有する化合物がBEC1カリウムチャネル阻害作用を有することを見出した。

WO 03/066099 A1



DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI

特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 國際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドンスノート」を参照。

## 明細書

## 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体

## 技術分野

本発明は、医薬、特にBEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬、好ましくはBEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質が2,4,6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である痴呆薬、及び新規2,4,6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩に関する。

## 背景技術

カリウムチャネルは、細胞の形質膜に存在しかねインを選択的に通す蛋白質で、細胞の膜電位制御に重要な役割を担っていると考えられている。特に、神経・筋細胞においては活動電位の頻度や持続性などを調節することにより、中枢・末梢神経の伝達機構、心臓のペースメーリング、筋肉の収縮などに寄与している。

チャネルの開閉機構から分類すると、現在までに電位依存性カリウムチャネル、内向き整流性カリウムチャネル、カルシウム依存性カリウムチャネル、又は受容体共役型カリウムチャネルなどが同定されている。このうち、電位依存性カリウムチャネルは、膜電位が脱分極した際に開口する特性を有している。通常、カリウムインは細胞外が約5 mM、細胞内が約150 mMと非平衡状態で存在する。このため、脱分極により電位依存性カリウムチャネルが開口すると、細胞内から細胞外へとカリウムインが流出し、結果として膜電位の回復(再分極)を引き起こす。そのため、電位依存性チャネルの開口に伴って、神経・筋細胞の興奮性の低下が誘導されることになる【非特許文献1】。

電位依存性チャネルの開口を修飾する化合物は、神経・筋細胞などの興奮性を調整することにより、さまざまな生理現象を調整し、ひいては種々の疾患の治療薬となる可能性を有している。

例えば、神経細胞に認められるA型電位依存性カリウムチャネルの阻害剤である4-アミノピリジンは、神経の興奮性を高めることによりてんかんを引き起こすことが知られている【非特許文

献 3】。また、電位依存性カリウムチャネルのうち心臓に発現する HERG カリウムチャネルの阻害剤である dofetilide は、心筋細胞の興奮性を制御することに基づいた不整脈治療薬として利用されている【非特許文献 4】。

米国特許第 6326168 号(対応特許国際公開パンフレット WO99/37677 号)【特許文献 1】の実施例 1 中配列番号 2 に記載されているカリウムチャネル(以下 BEC1 又は BEC1 カリウムチャネルと表記する)は、脳に限局した発現分布を示す電位依存性カリウムチャネルである。その発現は、特に、海馬や大脳皮質において顕著である。海馬は、記憶・学習との関連性が強く示唆されている領域である【非特許文献 5】。

なかでも、当該カリウムチャネルの発現が確認された歯状回の顆粒細胞、CA1 および CA3 錐体細胞は神経回路を形成しており、各種記憶入力は歯状回の顆粒細胞から CA1 錐体細胞を経て CA3 錐体細胞へとグルタミン酸を神経伝達物質とする興奮性シナプスを介して伝達される。それぞれのシナプスで認められる長期増強、長期抑圧といったシナプス伝達効率の長期変化は、記憶・学習に深く関わっていると考えられている。これらの長期変化は神経細胞の興奮頻度や興奮強度によって調節されている。また電位依存性カリウムチャネルは一般的に神経細胞の興奮性をコントロールできる可能性を持っている。

従って、BEC1 は、神経細胞の興奮性制御を介して記憶・学習の形成に関与していると考えられるが、現在まで具体的に実証はなされていない。

現在 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体は多数知られているがその用途は、抗 HIV 薬【非特許文献 6】、アデノシン A3 アンタゴニスト【特許文献 2】、抗菌剤(【非特許文献 7】、【非特許文献 8】、【非特許文献 9】及び【特許文献 3】)として開示されている。現在までに、多くのカリウムチャネル阻害薬や 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体が報告されているが(【特許文献 3】、【非特許文献 10】)、BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有するという報告や示唆はない。

本発明の課題は、BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質(以下 BEC1 カリウムチャネル阻害剤という)を有効成分とする抗痴呆薬、好ましくは BEC1 カリウムチャネル阻害剤が 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬、BEC1 カリウムチャネル阻

害作用を有する新規 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される塩及び当該新規誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬を提供することである。

本発明者らは上記の課題を達成すべく研究を行ったところ、BEC1 カリウムチャネル阻害剤が抗痴呆薬になりうることを見出した。更に 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン構造を有する化合物が、予想外にも BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有することを見出し本発明を完成させに至った。

#### 【非特許文献 1】

•Hille, B. (ed) Ionic Channels of Excitable Membranes (Sinauer Associates, Sunderland, 1992)

#### 【非特許文献 2】

•Catterall, W. A., Chandy, K. G. & Gutman, G. A. (eds) The IUPHAR Compendium of voltage-gated ion channels (IUPHAR Media, Leeds, UK, 2002)

#### 【非特許文献 3】

•Yamaguchi, S. and Rogawski, M. A. Epilepsy Res. 11: 9-16 (1992)

#### 【非特許文献 4】

•Gwilt, M., Arrowsmith, J. E., Blackburn, K. J., Burges, R. A., Cross, P. E., Dalrymple, H. W. and Higgins, A. J. J. Pharmacol. Exp. Ther. 256:318-324 (1991)

#### 【非特許文献 5】

Levitan, I. B. and Kaczmarek L. K. (1991) The Neuron: Cell and Molecular Biology, Oxford University Press, New York, NY.

#### 【非特許文献 6】

Bioorg. Med. Chem. Lett. (2001) 11, 2229-2234

#### 【非特許文献 7】

Acta Cienc. Indica, Chem. (1992) 18(4), 405-406

#### 【非特許文献 8】

Acta Cienc. Indica, Chem. (1985) 11(1), 66-70

## 【非特許文献9】

J. Indian Chemical Society (1987) 64 (12), 770-771

## 【非特許文献10】

J. Inst. Chem. (India) (1987) 59 (4), 183-185

## 【特許文献1】

米国特許第 6326168 号

## 【特許文献2】

特開平 11-158073 号

## 【特許文献3】

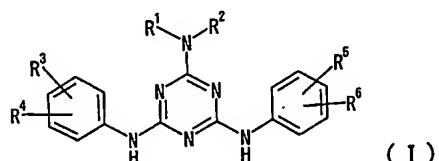
国際公開パンフレット WO99/1442

## 発明の開示

本発明は BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬に関する。

好ましくは BEC1 カリウムチャネル阻害作用を有する物質が式(I)に示される 2,4,6-トリアミノ-1,

3,5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬である。



(式中の記号は次の通りである。

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup>: 同一又は異なって、H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H<sub>2</sub>N, OH で置換されていてもよいアルキル-NH, (アルキル)<sub>2</sub>N, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいハテロ環又は R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及び隣接する N と一体となって含窒素ハテロ環を形成することができ、当該環は置換されていてもよい。

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup>: 同一又は異なって、(i)H, (ii)CN, (iii)NO<sub>2</sub>, (iv)ハロゲン, (v) (1) CN, (2) ハロゲン若しくは (3) OH で置換されていてもよい低級アルキル, (vi)シクロアルキル, (vii)低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいハテロ環,

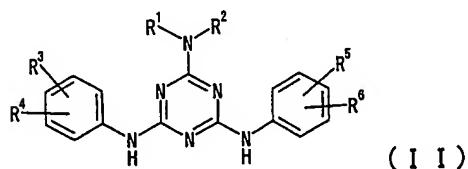
(x)  $R^7R^8N-$  ( $R^7$  及び  $R^8$ : 同一又は異なって, (1) H, (2) アリール若しくは  $R^9-0-CO-$  で置換されていてもよい低級アルキル ( $R^9$ : (1) H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),

(xi)  $R^{10}-T^1-$  ( $R^{10}$ : (1) H, (2) アリール,  $HO-C_{1-10}$  アルキレン-0-若しくは  $HO$  で置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは (3) アリール,  $T^1$ : 0 若しくは S), 又は (xii)  $R^{11}-T^2-$  ( $R^{11}$ : (1) OH, (2)  $R^7R^8N-$ , (3) 低級アルキル-0-, (4) 低級アルキル, (5) アリール, 若しくは (6) ヘテロ環 ( $T^2$ : CO 若しくは  $SO_2$ )),

更に  $R^3$ ,  $R^4$  及び隣接する C 若しくは  $R^5$ ,  $R^6$  及び隣接する C と一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しヘテロ環と縮合することができる。)。

本発明の別の態様としては、上記式(I)に示される 2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする配列番号 2 に記載の BEC1 カリウムチャネル阻害剤である。

また、本発明の別の態様としては式(II)に示される 2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。



(式中の記号は次の通りである。

$R^1$  及び  $R^2$ : 同一又は異なって、H, OH, アルキル-0-, アリール-CO-,  $H_2N$ , OH で置換されていてもよいアルキル-NH,  $(\text{アルキル})_2N$ , 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環, 又は  $R^1$ ,  $R^2$  及び隣接する N と一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ、当該環は置換されていてもよい。

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  及び  $R^6$ : 同一又は異なって、(i) H, (ii) CN, (iii)  $NO_2$ , (iv) ハロゲン, (v) (1) CN, (2) ハロゲン若しくは (3) OH で置換されていてもよい低級アルキル, (vi) シクロアルキル, (vii) 低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,

(x)  $R^7R^8N-$  ( $R^7$  及び  $R^8$ : 同一又は異なって, (1) H, (2) アリール若しくは  $R^9-0-CO-$  で置換されていてもよい低級アルキル ( $R^9$ : (1) H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),

(xi)  $R^{10}-T^1-$  ( $R^{10}$ : (1) H, (2) アリール,  $HO-C_{1-10}$  アルキレン-0-若しくは  $HO$  で置換されていてもよい低

級アルキル, 若しくは(3)アリール, T<sup>1</sup>:O若しくはS), 又は(xii)R<sup>11</sup>-T<sup>2</sup>-(R<sup>11</sup>:(1)OH, (2)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, (3)低級アルキル-O-, (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは(6)ヘテロ環(T<sup>2</sup>:CO若しくはSO<sub>2</sub>)),

更にR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及び隣接するC若しくはR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>及び隣接するCと一体となってヘテロ環, 環状炭化水素環を形成しペンゼン環と縮合することができる。)。

但し、上記式(I)中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一又は異なって、(i)H, NH<sub>2</sub>, シクロヘキシル, 置換されていてもよいフェニル, R<sup>a</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(R<sup>a</sup>:HS, HO, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, COOH, エキシ, CN, モルヒノ, クロ), 以下①乃至⑤の置換基よいフェニル, R<sup>a</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(R<sup>a</sup>:HS, HO, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, COOH, エキシ, CN, モルヒノ, クロ), 以下①乃至⑤の置換基で置換されていてもよいアルキル(①HOOC, ②アルキル-O-CO-, ③置換されていてもよいフェニルR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCONHCO, 又は⑤R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCONHCO-), アルケニル, フェニル-S-, フェニル-SO<sub>2</sub>-, 置換されていてもよいフェニルNHCS-, 置換されていてもよいフェニルNHCO-, アルキル-O-CO-, H<sub>2</sub>NCS, クロ-COCH<sub>2</sub>-, 置換されていてもよい1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルメチル, 或いはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及び隣接するCと一体になってピラジル-1-イル, イントール-1-イル, インタゾール-2-イル, ピペリジン-1-イル若しくはモルヒン-4-イルであり且つR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が同一又は異なって, H, ハロゲン, NO<sub>2</sub>, アセチル, HO, 低級アルキル-O-, HOOC-, 低級アルキル-O-CO-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, 又は低級アルキルである場合を除く。以下同様。)。

更に本発明の別の態様としては、上記式(I)に記載の2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩からなる医薬である。

本発明の好ましい態様としては、式(I)又は式(I)中の置換基が以下のものである

2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である：

① R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が異なって、H, 及び置換されていてもよい炭化水素基, より好ましくは炭化水素基がアルキルであり、更に好ましくは置換されていてもよいヘテロ環置換アルキルであり、

② R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が異なって、H, 及び置換されていてもよいヘテロ環, 更に好ましくは当該ヘテロ環がS及びOから選択されるヘテロ原子を1乃至2個含有する4乃至6員单環であり、

③ R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 及びR<sup>6</sup>がH,

④ R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 及びR<sup>6</sup>が同一又は異なって, H及びハロゲン,

⑤ R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 及びR<sup>6</sup>が同一又は異なって, H及び[(1)ハロゲン若しくは(2)OH]で置換されていてもよい低級アルキル,

⑥ R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, 及びR<sup>6</sup>が同一又は異なって, H, ハロゲン及び[(1)ハロゲン若しくは(2)OH]で置換

されていてもよい低級アルキル、

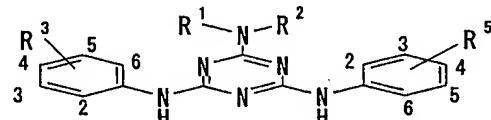
⑦  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 及び  $R^6$  が同一又は異なって, H 及び  $R^{10}-T^1-$ , 又は

⑧  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 及び  $R^6$  が同一又は異なって, H, ハロゲン及び  $R^{10}-T^1-$ 。

特に好ましくは、上記①乃至②の何れかと③乃至⑧の何れか一つとを組み合わせた  
2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である。

好ましい化合物は、下表に示される何れか1つの2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアゾン誘導体  
又はその製薬学的に許容される塩である。

【表1】



(上記式中の数字2乃至6は基  $R^3$  及び  $R^5$  それぞれの結合位置を示す。)

$R^1-N-R^2$	$R^3$	$R^5$	$R^1-N-R^2$	$R^3$	$R^5$	$R^1-N-R^2$	$R^3$	$R^5$
Py-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	Py-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HCCCH <sub>2</sub> NH-	H	H
Py-3-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	Py-3-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH-	H	4-F
Py-2-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	Py-2-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH-	H	4-F
2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	BzINH-	4-F	4-F	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	4-F
2-ClPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	4-FPhy-CH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H
2-iPrPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	Py-4-yl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H
BzINH-	H	H	HCCCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH-	H	H
4-FPhy-CH <sub>2</sub> NH-	H	H	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H
Py-4-yl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-MeO	4-F
2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	3,4-diF	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-Cl	4-F
2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-MeO	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-F	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-Cl
2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-Me	4-F	2-MePy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-F	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-F
	H	H	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	4-Me		4-F	4-F
	H	H		H	4-F		H	H
	H	H		H	4-F		H	H
	H	4-Me		H	4-F		H	4-F

(表中に記号は以下の通りである。Ph:フェニル, Py:ピリジン, BzI:ベンゾイル)

また、本発明の別の態様としては、上述 BEC1 阻害剤を患者に投与することからなる  
痴呆の治療法である。

更に別の態様としては、BEC1 がウムチャルを発現させた細胞に被験化合物を接触させ当該チャル活性を阻害することを同定するスクリーニング法で得られた化合物からなる医薬、殊に痴呆治療用医薬組成物の調製法である。

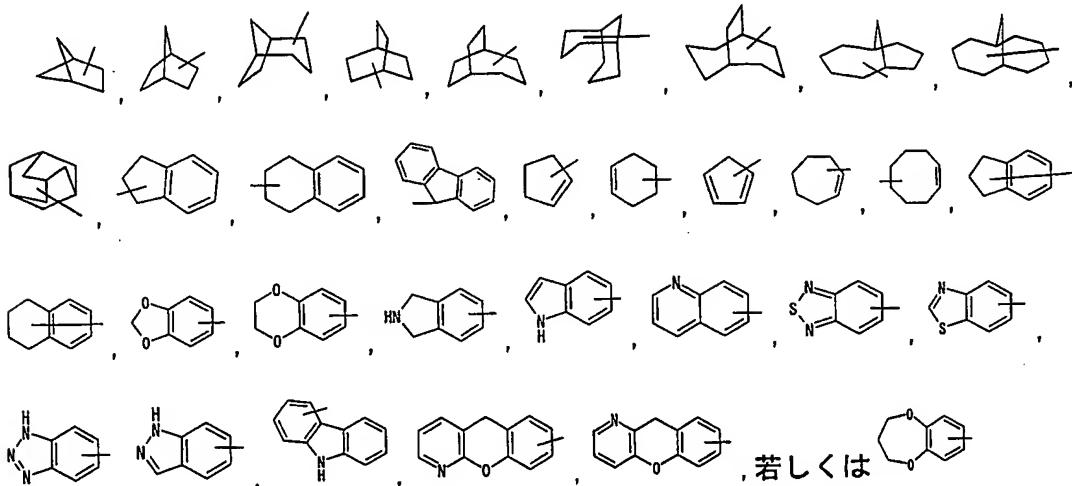
以下本明細書中における記号は同様の意味を示す。

一般式(I)又は(II)で示される化合物についてさらに説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数1-6の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

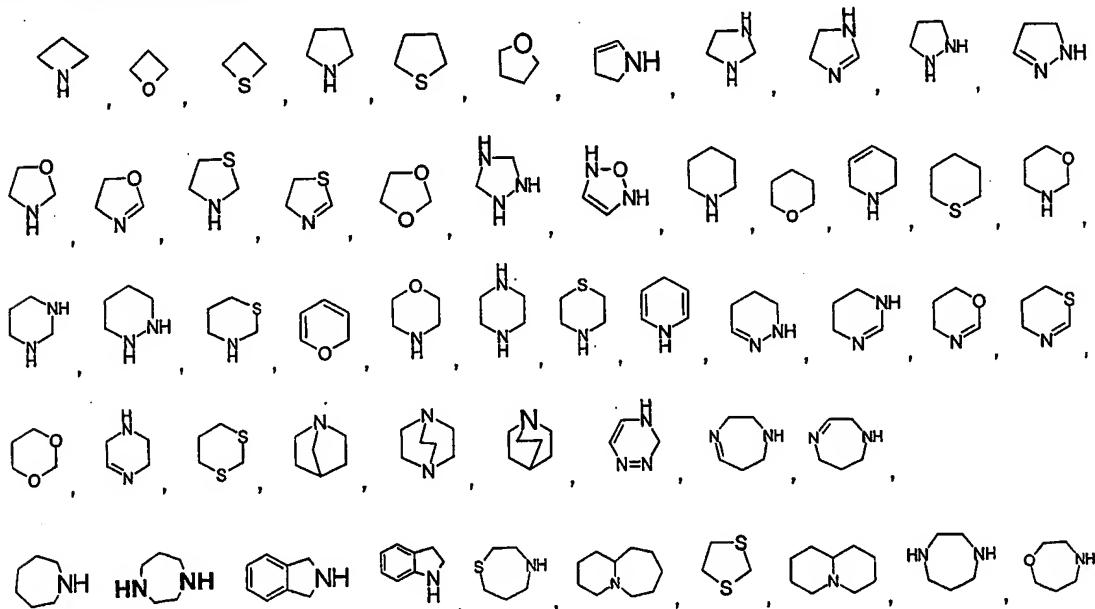
「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。

「炭化水素基」とは炭素数1-15、好ましくは炭素数1-10の直鎖或いは分岐状炭化水素基又は炭素数3-15の環状炭化水素基である。直鎖或いは分岐状炭化水素基として「アルキル」、「アルケニル」又は「アルキニル」である。具体的には「アルキル」としてはメチル、エチル、イソブチル、ヘキシル、テチル、テトラテチル又はペントテチル等である。「アルケニル」とは少なくとも1以上の二重結合を有する炭化水素基であり、ビニル、プロペニル、アリル、イソプロペニル、又はヘキセニル等である。「アルキニル」とは少なくとも1以上の三重結合を有する炭化水素基であり、エチニル、プロピニル、又はブチニル等である。環状炭化水素基として「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」又は「アリール」である。具体的にシクロアルキルは单環式飽和環であり、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキル、シクロオクチル並びにシクロテチル等である。当該シクロアルキルは架橋していてもよくベンゼンと縮合していてもよい。例えば以下に示すC<sub>3-10</sub>シクロアルキルが好ましい。「シクロアルケニル」は、1以上の二重結合を有する炭化水素環であり、当該シクロアルケニルはヘテロ環、アリール若しくはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルと縮合していてもよい。アリールとは芳香性の炭化水素基を意味し、例えば以下に示すC<sub>3-8</sub>シクロアルケニルが好ましい。「アリール」とは芳香性の炭化水素基を意味し、例えば、C<sub>6-14</sub>アリール、則ちフェニル、ナフチル、又はアソスリル等である。当該アリールはヘテロ環、C<sub>3-10</sub>シクロアルケニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル若しくはベンゼン縮合シクロアルキルと縮合していてもよい。例えば、以下に示す2乃至3環式が好ましい。特にR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及び隣接するC若しくはR<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>及び隣接するCと一体となってベンゼン環と結合した2乃至3環式アリールは置換されていてもよい。

当該置換基としては、オキ(=O)、低級アルキル、アリール、OH-アリール、低級アルキル-O-アリールが挙げられる。



「ヘロ環」とは N, S 及び O から選択されるヘロ原子を 1 乃至 4 個含有する 4 乃至 7 員單環式、2 環式若しく 3 環式の脂肪族環又は芳香族環であり。当該環は架橋していてもよく、また  $C_{3-10}$  シクロアルキル若しくはアリールと縮合していてもよい。例えば以下に示すヘロ環が好ましい具体例である。





上記へテロ環の内、芳香族含窒素へテロ環であるものは、当該環上の窒素原子は4級化

さわれるか或いはN-キシド<sup>+</sup>を形成することができる。

されると、上記の環の上に、1個の窒素原子を有する上記の環である。

「含窒素ヘロ環」とは、少なくとも1個の窒素原子を持つ二環式化合物である。

挙げられる。

「置換されてもよい」 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  及び隣接する  $N$  と一体となって形成すること

ができる含窒素 hetero環の置換基としては、好ましくは下記 b 群の置換基が挙げられる。  
 a 群: (i)  $\text{CN}$ , (ii)  $\text{NO}_2$ , (iii) ハロゲン, (iv)  $\text{R}^7\text{R}^8\text{N}-$  ( $\text{R}^7$  及び  $\text{R}^8$ : 同一又は異なって、(1)  $\text{H}$ , (2) アリ-  
 ル若しくは  $\text{R}^9-\text{O}-\text{CO}-$  で置換されていてもよい低級アルキル ( $\text{R}^9$ : (1)  $\text{H}$ , 若しくはアリールで置換さ

れていてもよい低級アルキル), (3)CN若しくは低級アルキルで置換されていてもよいアリール, (4)ヘテロ環, (5)低級アルキル-CO-, (6)低級アルキル-O-CO-, (7)HS-若しくは低級アルキル-S-で置換されていてもよいシクロアルキル, (8)NO<sub>2</sub>で置換されていてもよいアリール-SO<sub>2</sub>-若しくは(9)ヘテロ環-SO<sub>2</sub>-), (v)R<sup>10</sup>-T<sup>1</sup>-(R<sup>10</sup>:(1)H, (2)アリール, HO-C<sub>1-10</sub>アルキレノ-0-若しくはH0で置換されていてもよい低級アルキル, 若しくは(3)アリール, T<sup>1</sup>:0若しくはS),  
(vi)R<sup>11</sup>-T<sup>2</sup>-(R<sup>11</sup>:(1)OH, (2)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, (3)低級アルキル-O-, (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは(6)ヘテロ環(T<sup>2</sup>:CO若しくはSO<sub>2</sub>)), (vii)下記(1)乃至(6)の置換基で置換されていてもよい低級アルキル((1)ハロゲン, (2)CN, (3)OH, (4)R<sup>10</sup>CO-, (5)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-若しくは(6)アリール), (viii)低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル, (ix)シクロアルケニル, (x)シクロアルキニル, (xi)下記(1)乃至(5)の置換基で置換されていてもよいアリール((1)ハロゲン, (2)NO<sub>2</sub>, (3)R<sup>12</sup>-T<sup>1</sup>-(R<sup>12</sup>:R<sup>10</sup>又はOHで置換されていてもよい低級アルキル-アリール), (4)H<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>S-, 若しくは(5)ハロゲン若しくはOHで置換されていてもよい低級アルキル), 又は(xii)下記(1)乃至(9)の置換基で置換されていてもよいヘテロ環((1)ハロゲン, (2)オキソ(=O), (3)NO<sub>2</sub>, (4)[R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, R<sup>10</sup>-T<sup>1</sup>-, (OH, ハロゲン若しくは低級アルキル-O-)で置換されていてもよいアリール]で置換されていてもよい低級アルキル, (5)ハロゲンで置換されてもよいアリール, (6)OH, (7)低級アルキル-O-(8)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, 又は(9)ヘテロ環),

「BEC1」及び「BEC1 かりウムチャレ」とは、配列番号 2 に示された全長の蛋白質、又は当該蛋白質と同様の機能を有する当該蛋白質の断片、又は 1 以上のアミノ酸が置換欠失挿入されていてもよい当該蛋白質の断片或いは全長の蛋白質を意味する。

「BEC1 かりウムチャレ阻害作用を有する物質」は、被験化合物を代表的なスクリーニング法、例えば米国特許第 6,326,168 号記載の方法に供することにより得られる。

a) Voltage-clamp 法を利用したスクリーニング方法

BEC1 かりウムチャレ蛋白質のチャレ活性は whole-cell voltage-clamp 法により測定することが可能である。同チャレ蛋白質を発現させた細胞を whole-cell voltage-clamp 法により膜電位固定し、全細胞電流を測定する。細胞外液には 145 mM NaCl、5.4 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、0.8 mM MgCl<sub>2</sub> を含む溶液、細胞内液(パッヂ電極液)は 155 mM KCl を含む溶液などを用いる。脱分極刺激、すなわち、膜電位を保持電位(例えば-70 mV)から脱分極側(例えば-80 mV)

にシフトさせることで生じる外向き電流を被検薬存在下と非存在下で比較することで、BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることができ る。

b)  $Rb^+$ イオンの放出を利用したスクリーニング方法

一般的にカリウムチャネルは  $K^+$ イオンと同様に  $Rb^+$ イオンを通すことができるので、放射性同位元素  $^{86}Rb^+$  の放出を指標としてそのチャネル活性を測定することができる。新規カリウムチャネル蛋白質を発現させた細胞を  $^{86}RbCl$  とインキュベート(例えば 18 hr, 37°C)することにより、 $^{86}Rb^+$  を同細胞内に取り込ませることができる。細胞は、低濃度  $K^+$  生理食塩水(例えば 4.5 mM  $K^+$ )で洗浄後同様液に懸濁する。細胞懸濁液に高濃度  $K^+$  溶液(例えば最終濃度 100 mM)を添加すると、細胞の膜電位が脱分極しからウムチャネルが活性化される。これに伴い、細胞内の  $^{86}Rb^+$  が細胞外へ放出されるので、細胞外液の放射活性をチャネル活性の指標とすることができます。被検薬存在下と非存在下で高濃度  $K^+$  溶液を添加した際の細胞外へ放出された放射活性を比較することで、BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることが可能である。

c) 膜電位感受性色素や細胞内  $K^+$  検出色素を利用したスクリーニング方法

膜電位感受性色素や細胞内  $K^+$  検出色素は、カリウムチャネルの開口に伴う膜電位あるいは細胞内  $K^+$  濃度の変化を光学的に検出することができる。膜電位感受性色素として、RH155、WW781、Di-4-ANEPPS、あるいはそれらの誘導体などを用いることができる。また、Shaker 型の膜電位依存性カリウムチャネルの C 末端細胞内領域に green fluorescent protein のアミノ酸配列を挿入したキラ蛋白質を膜電位の検出に用いることもできる(Siegel, M. S. and Isacoff, E. Y. (1997) *Neuron* 19, 735-741)。細胞内  $K^+$  検出色素としては、 $K^+$ -binding benzofuran isophthalateなどを用いることができる。これらの色素を用いることにより BEC1 カリウムチャネルのチャネル活性を測定することができ、被検薬存在下と非存在下で変化量を比較することで BEC1 カリウムチャネル蛋白質の活性を修飾する化合物およびペプチドをスクリーニングすることが可能である。

好みしいスクリーニング 法としては、後述の  $^{86}\text{Rb}$  イオン放出量を指標とした化合物の BEC1 阻害活性測定法である。

更に、代表的な本発明化合物である実施例 13 と被験化合物とを競合的に BEC1 カリウムチャネル阻害させることにより当該作用を有する物質を得ることができる。

被験化合物は具体的には当該阻害活性があれば何れでもよいが市販品又はケミカルファイルに登録されている公知化合物、コンピュータリアル・ケミストリー技術によって得られた化合物群、微生物の培養上清、植物や海洋生物由来の天然成分、動物組織抽出物、あるいは、抗体やドミン・トド・タイプの蛋白質が挙げられる。更に当該物質を当業者には常法である化学変換による置換基等修飾したものも挙げられる。

本発明化合物は基の種類によっては、光学異性体(光学活性体、ジステレオマー等)が存在する。また、本発明化合物はアミド結合や、二重結合を有する化合物もあり、アミド結合に基づく互変異性体や幾何異性体も存在する。本発明には、これらの異性体の分離されたもの、あるいは混合物を包含する。

本発明化合物は酸又は塩基と塩を形成する。酸との塩としては塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸等の無機酸や、キ酸、酢酸、プロピオ酸、シウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リゴ酸、ケン酸、酒石酸、炭酸、ピクリン酸、メタノルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げることができる。

塩基との塩としてはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、メチルミン、エタノールアミン等の有機塩基又はリシン、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

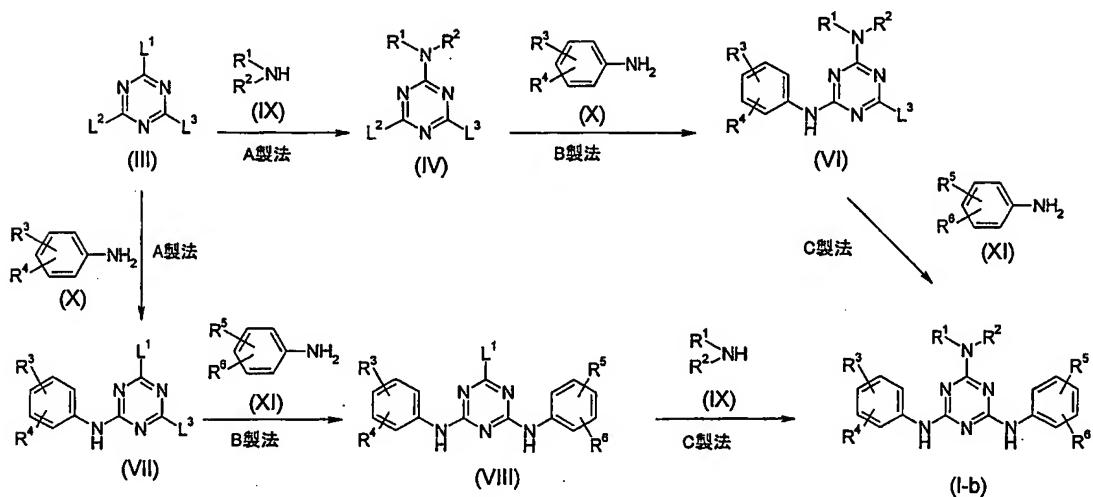
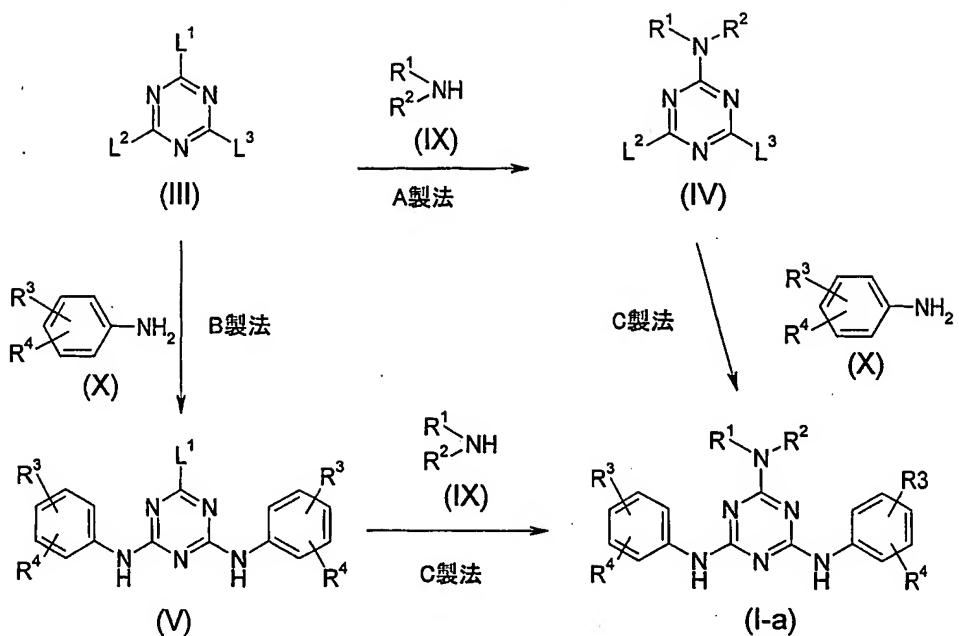
また、本発明有効成分又は本発明化合物には、生体内で代謝され変換される化合物、いわゆるプロト・ラックも全て包含される。本発明のプロト・ラックを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) や「医薬品の開発」第 7 卷(廣川書店, 1990 年)分子設計 163-198 頁に記載の基等が挙げられる。

## (製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。例えば酸化、還元、アミノ化、アルキル化、アミド化、スルホンアミド化、エステル化及びウレア化等の反応は、日本化学会編「実験化学講座」第4版(1991)(丸善)等の文献記載の条件を参考にして行うことができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、OH(水酸基)及びCOOH(カルボキシ)等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の原料及び本発明化合物の製造法を詳述する。本発明化合物は、自体公知の方法、例えばブリティンドラソウエケミカドフランス、6巻、2112頁(1973年)(Bull. Soc. Chim. Fr., 6, 2112(1973))等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、代表的な製造法を以下に示した。

15



(式中,  $\text{L}^1$ ,  $\text{L}^2$  及び  $\text{L}^3$  は脱離基を示す。)

脱離基としては, (i)ハロゲン, (ii)メチルスルfonyル, (iii)メチルスルフィニル, (iv)1乃至3のハロゲンで置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$ アルカンスルホニルオキシ基(例えばメタンスルホニルオキシ, トリフルオロメタンスルホニルオキシなど), 又は(v)1乃至4の  $\text{C}_{1-6}$ アルキル若しくはハロゲンで置換されていてもよい  $\text{C}_{6-10}$ アレンスルホニルオキシ基(例えば, p-トルエンスルホニルオキシ, p-ブロモベンゼンスルホニルオキシなどが挙げられる。

**A 製法**

本発明化合物の原料化合物(IV)又は(VII)はアグリカルチャル アンド バイオジカルケミストリー、51巻、2563頁(1989年)(Agric. Biol. Chem., 51, 9, 2563(1989))、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル サイエティ、116巻、4326頁(1994年)(J. Am. Chem. Soc., 116, 4326(1994))、に記載の公知の方法またはそれらに準じた方法により合成することができる。

## B 製法

本発明化合物の原料化合物(V), (VI)或いは(VIII)は、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル サイエティ, 116巻, 2382頁(1994年)(J. Am. Chem. Soc., 116, 2382(1994)), 米国特許第2476548号(USP-2476548), ジャーナル オブ ケミカル サイエンティ, 561頁(1948年)(J. Chem. Soc., 561, (1948))有機合成化学協会誌, 18巻, 332頁(1960年)に記載の公知の方法またはそれらに準じた方法により合成することができる。

C 製法

本発明化合物(I)は公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(III)、(IV)、(V)、

(VI), (VII)或いは(VIII)の原料化合物またはその製薬学的に許容される塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

なお、上記製造法は式中の置換基に限定されるものではなく本発明化合物が同様の置換基を有する場合に広く適用される。

このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその製薬学的に許容される塩として単離・精製される。

単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。

### 産業上の利用可能性

本発明は、BEC1カリウムチャネル阻害剤を有効成分とする抗痴呆薬に関する。

BEC1カリウムチャネルが海馬、大脳皮質において高発現するトランシュニック・マウスを作成しその行動を解析した結果から、当該マウスは、後述のモリス型水迷路学習試験、受動的回避学習試験、及び恐怖条件付け学習試験において、学習能力が低下していることが明らかとなった。また、BEC1カリウムチャネルに対する抗体を用いてアルツハイマー病患者脳の免疫染色試験を行ったところ、海馬、大脳皮質の神経細胞においてその発現が増加していることが示唆された。以上のこととは、アルツハイマー病患者の海馬、大脳皮質におけるBEC1カリウムチャネルの発現増加が、神経細胞の興奮性を低下させることにより記憶学習に関わる神経伝達を抑制している可能性を示唆している。

さらに鋭意研究を行った結果、BEC1 カリウムチャネル阻害剤、代表的な化合物として実施例 744 に示す化合物が、マウス受動的回避学習試験において電撃痙攣 (ECS) で誘発される 学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

以上より、BEC1 カリウムチャネル阻害剤は学習障害の改善作用を有し、BEC1 カリウムチャネルが関与していると考えられる疾患、好ましくは痴呆の予防又は治療剤として有用であることが実証された。

BEC1 カリウムチャネル阻害剤又はその製薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン 酸マグネシウム、スクロース、タルク、セチル、寒天、ベーパー、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人 1 人当たり、1 日につき 1~1,000mg、好ましくは 50~200mg の範囲で、通常成人 1 人当たり、1 日につき 1~500mg の 1 日 1 回から数回に分け経口投与されるか又は成人 1 人当たり、1 日につき 1~500mg の範囲で、1 日 1 回から数回に分け静脈内投与されるか、又は、1 日 1 時間~24 時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケ酸アルミニ酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤

や繊維素グロコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。

錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の糖衣又は胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。

このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、溶解補助剤(例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸)のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバケテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### (実施例)

次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いられる原料化合物の製造方法を参考例として説明する。

以下に記載の%は特記しない限り重量パーセントを意味する。その他の本文中で用いている略号は下記の意味を示す。

表中の記号は以下の通りである。

Ex:実施例番号

Ref:参考例番号

F:フルオロ, Cl:クロ, NO<sub>2</sub>:ニトロ, OH:ヒドロキシ, CN:シアノ, Me:メチル, Et:エチル, Ph:フェニル, Py:ピリジン, Py-2-y|CH<sub>2</sub>NH:ピリジン-2-イルメチルアミノ, Py-3-y|CH<sub>2</sub>NH:ピリジン-3-イルメチルアミノ, Py-4-y|CH<sub>2</sub>NH:ピリジン-4-イルメチルアミノ, CF<sub>3</sub>:トリフルオロメチル, iPr:イソプロピル, Pen:ペンチル, cPr:シクロプロピル, cHex:シクロヘキシル, Bzl:ベンジル, Bz:ベンツイル, diMePhNH:ジメチルフェニルアミノ, diMeOPhNH:ジメキシフェニルアミノ, diClPhNH:ジクロロフェニルアミノ, diCF<sub>3</sub>PhNH:ジトリフルオロメチルフェニルアミノ, Ac:アセチル, AcOEt:酢酸エチル, free:フリー体,

NMR:核磁気共鳴スペクトル(テトラメチルシラン(TMS)内部標準で測定(ppmで表示))

<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは、TMSを内部標準物質としたときのケミカルシフト値で表し、シグナルを以下の略号で表す。s:singlet, d:doublet, t:triplet, q:quartet, br:broad, m:multiplet  
m. p.:融点[°C](融点は、柳本製融点測定器ヤコMP-S3を用いて測定し、未補正值を示した。)

MS:FAB-MS, MASS:ESI-MS, HPLC rt:HPLC 保持時間

測定装置: HPLC WATERS 製 2790 セパレーションモジュール

MS micromass 製 ZMD

PDA 検出器 WATERS 製 996 フオトオートアレイ検出器

測定条件: カム 和光純薬工業製 WAKOSIL-2 5C18AR

2.0 ミリメートル I. D. x 30 ミリメートル

カラム温度 35°C

移動相 A 液= 5mM トリフルオロ酢酸水溶液, B 液= メタノール

検出波長 254nm または 210nm

試料導入量 5 μL

流速 1.2ml/min

なお、移動相の混合比は初期溶媒条件を 10% 移動相 B とし、その後 4 分かけて 100% 移動相 B まで直線勾配で増加させ、続けて 0.5 分を 100% 移動相 B とした。

原料化合物を参考例に示す。

## 参考例 1

2, 4-ジクロロ-6-アニノ-1, 3, 5-トリアジン 2.41g をアセトニトリル 20ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 2.09ml, p-フルオロアニリン 1.23g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:9) にて溶出し、得られた粗製物をベンゼンから結晶化することにより、6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'-フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 2.25g を白色固体として得た。

参考例 1 と同様にして、下表 4 に示す参考例 2 乃至 5 の化合物を合成した。

## 参考例 6

4, 6-ジクロロ-N-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン 2.59g をアセトニトリル 20ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 2.09ml, p-トルイジン 1.18g を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を 1M 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (1:9) にて溶出し、得られた粗製物をベンゼンから結晶化することにより、6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'--(4-メチルフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 2.74g を白色固体として得た。

参考例 6 と同様にして、下表 4 に示す参考例 7 乃至 12 の化合物を合成した。

## 実施例 1

6-クロロ-N, N'-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 200mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これに 4-(アミノメチル)ピリジン 145mg, ジイソプロピルエチルアミン 0.585ml を加え、80°C にて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、クロロルムで抽出した。有機層を 5% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (2:1) で溶出し、得られた粗製物を酢酸エチル/n-ヘキサンから結晶化することにより、N, N'-ジフェニル-N'-(4-ピリジルメチル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジアミン 107mg を淡赤色結晶として得た。

実施例 1 と同様にして、下表 5 乃至 7 及び下表 28 乃至 35 に示す実施例 2 乃至 38 及び実施例 740 乃至 815 の化合物を合成した。

### 実施例 39

(4, 6-ジ'クロ-1, 3, 5-トリアジ'ソ-2-イル)イソ'ロビ'ルアミン 207mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これに 4-メトキシアニリン 369mg を加え、80°C にて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1M 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカガルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (2:1) で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、N-イソ'ロビ'ル-N', N' ' -ビ'ス(4-メトキフェニル)-1, 3, 5-トリアジ'ソ-1, 3, 5-トリアミン塩酸塩 332mg を無色結晶として得た。実施例 39 と同様にして、下表 7 に示す実施例 40 乃至 44 の化合物を合成した。

### 実施例 45

参考例 1 で合成した 6-クロ-N-(4-フルオロフェニル)-N' -フェニル-1, 3, 5-トリアジ'ソ-2, 4-ジ'アミン 316mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これにジ'イソ'ロビ'ルエチルアミン 0.523ml、イソ'ロビ'ルアミン 0.170ml を加え、80°C にて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を 5% ケン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカガルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル:n-ヘキサン (2:1) で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルから結晶化することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N' -イソ'ロビ'ル-N', N' ' -フェニル-1, 3, 5-トリアジ'ソ-2, 4, 6-トリアミン塩酸塩 327mg を無色結晶として得た。実施例 45 と同様にして、下表 8 に示す実施例 46 乃至 50 の化合物を合成した。

### 実施例 51 (コンピ'ナトリアル・ケミストリーによる合成例)

6-クロ-N, N' -ジ'フェニル-1, 3, 5-トリアジ'ソ-2, 4-ジ'アミン 8.9mg (30 μmol) のアセトニトリル 400 μl と N-メチルビ'ロド'ン 120 μl の混合溶液に p-フルオロベ'ンジ'ルアミンを 7.5mg (60 μmol) とジ'イソ'ロビ'ルエチルアミン 52 μl を加え、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過後、分取用 LC-MS 装置に

注入し、望む分子量を含む分画を集めた。溶媒を留去し、N, N' -ジ'フェニル-N' -(4-フルオロベンジル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 6.1mg (収率 45%)を得た。分析用 LC-MS により、保持時間 2.77 分、純度 93%を決定した。

実施例 51 と同様にして、下表 9 乃至 18 に示す実施例 52 乃至 418 の化合物を合成した。

#### 実施例 419

6-クロ-N, N' -ジ'フェニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジ'アミン 8.9mg (30  $\mu$  mol) のアセトニトリル 400  $\mu$  l と N-メチルビリドン 120  $\mu$  l の混合溶液に 2-フルオロアニリンを 6.7mg (60  $\mu$  mol) 加え、80°C にて 3 時間攪拌した。反応液を濾過後、分取用 LC-MS 装置に注入し、望む分子量を含む分画を集めた。

溶媒を留去し、N, N' -ジ'フェニル-N' -(2-フルオロフェニル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 6.0mg (収率 54%)を得た。分析用 LC-MS により、保持時間 3.01 分、純度 94%を決定した。実施例 419 と同様にして、下表 19 乃至 22 に示す実施例 420 乃至 583 の化合物を合成した。

#### 実施例 584

2, 6-ジ'クロ-N-イソプロピル-1, 3, 5-トリアジン-4-アミン 10mg を N-メチル-2-ヒドロビリドン 600  $\mu$  l に溶解し、これに 2-フルオロアニリンの 0.5mM N, N-ジ'メチルホルムアミド溶液 400  $\mu$  l, ジ'イソプロピルエチルアミン 26  $\mu$  l を加え、120°C にて 3 日間攪拌した。反応液にアルゴン社の PS-トリアミン (4.27mmol/g) 50mg を加え、更に 120°C にて 7 時間攪拌した。反応液を 50°C まで冷却した後、アルゴン社の PS-ベンズアルデヒド (1.53mmol/g) 50mg を加え、更に 50°C にて 16 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロムを加えて攪拌した。溶液を濾過した後に有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して、N, N' -ジ'-(2-フルオロフェニル)-N' -(イソプロピル)-1, 3, 5-トリアジン-2, 4, 6-トリアミン 7mg を褐色樹脂状物質として得た。

実施例 584 と同様にして、下表 23 乃至 24 に示す実施例 585 乃至 636 の化合物を合成した。

### 実施例 637

### 実施例 816

実施例 753 で合成した  $N$ -(4-フルオロフェニル)- $N'$ -[(6-メトキスピリジン-3-イル)メチル]- $N'$ '-フェニル-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 565mg に 25% 臭化水素酸酢酸溶液 5ml 及び 48% 臭化水素水溶液 1ml を加え、80°C にて 6 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムで洗浄し、クロロホルム:メタノール(99:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルにロマトグラフィーに付し、クロロホルム:メタノール(99:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、5-[(4-アニリノ-6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]メチルピリジン-2(1H)-オニン塩酸塩 195mg を無色結晶として得た。

実施例 816 と同様にして、下表 35 に示す実施例 817 及び 818 の化合物を合成した。

### 実施例 819

実施例 758 で合成した tert-ブチル [6-[(4-アニリノ-6-[(4-フルオロフェニル)アミノ]-1,3,5-トリアゾン-2-イル)アミノ]メチル]ピリジン-2-イル]カルバマート塩酸塩 250mg を酢酸エチル 10.0ml に溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液 10.0ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。生じた淡黄色結晶をろ別

乾燥することにより、N-[*(6-アミノピリジン-2-イル)メチル*]-N'-(4-フルオロフェニル)-N'-(1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 190mg を淡黄色結晶として得た。

### 実施例 820

実施例 767 で合成した N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1-(4-メキシベンジル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)-N'-(1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 360mg をトリフルオロ酢酸 5ml に溶解し、70°Cにて終夜攪拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロルム:メタノール(92:8)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イルメチル)-1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 268mg を無色結晶として得た。

### 実施例 821

[*(1-トリチル-1*H*-イミダゾール-4-イル)メチル*]アミン 678mg をアセトニトリル 10.0ml に溶解し、これにジイソプロピルエチルアミン 0.52ml 及び参考例 1 で合成した 6-クロロ-N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1,3,5-トリアジン-2,4-ジ)アミン 316mg を加え、80°Cにて 3 日間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層をケン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロルム:メタノール(99:1)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸 9ml 及び水 1ml に溶解し、70°Cにて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去したのち、酢酸エチル及び炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロルム:メタノール(90:10)で溶出し、粗製物を得た。この粗製物を酢酸エチルに溶解し、これに 4M 塩酸酢酸エチル溶液を加え、生じた結晶をろ別乾燥することにより、N-(4-フルオロフェニル)-N'-(1*H*-イミダゾール-4-イルメチル)-N'-(1,3,5-トリアジン-2,4,6-トリアミン塩酸塩 306mg を無色結晶として得た。

以下に参考例及び実施例化合物の構造及び物性値を表 4 乃至 35 に示す。  
また、前記実施例と同様にして下表 36 乃至 39 に示す化合物も合成できる。表中の記号  
No は化合物番号を示す。

### 実施例 822

#### (試験法)

$^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>放出量を指標とした化合物の BEC1 阻害活性測定法

BEC1 のチャル活性は、W099/37677 記載の方法に準じ、BEC1 発現細胞からの放射性同位元素  $^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>の放出を指標として測定した。すなわち、 $^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>を取り込ませた BEC1 発現細胞を 100 mM KCl で刺激した際に同細胞から放出される放射活性を BEC1 のチャル活性とした。 $^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>は、BEC1 安定発現細胞を  $^{86}\text{RbCl}$  (0.5  $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ ) 存在下で培養(3 時間、37°C) することにより細胞に取り込ませ、HEPES 緩衝生理食塩水 (pH 7.4, 2.5 mM KCl) で 3 回洗浄することにより取り込まれた  $^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>を取り除いた。同細胞は、被検化合物を含む HEPES 緩衝生理食塩水で 15 分間室温下でインキュベートし、その後同化合物を含む 100 mM KCl 含有 HEPES 緩衝液 (pH 7.4) でさらに 5 分間室温下でインキュベートした。細胞外液を回収した後、残った細胞を 0.1 N NaOH で溶解し回収した。

細胞外液と細胞溶解液のチャレコフ放射活性をそれぞれ測定し、その合計を総放射活性とした。 $^{86}\text{Rb}$  付<sup>ン</sup>放出量は、総放射活性に対する細胞外液放射活性の百分率で表した。化合物存在下で得られた値を検査値、化合物非存在下で得られた値をコントロール値、100 mM KCl で刺激しなかった際に得られた値をブランク値とした。化合物の阻害作用は、阻害%すなわち (コントロール値-検査値)  $\times 100 / (\text{コントロール値}-\text{ブランク値})$ 、あるいは、阻害%から求めた  $\text{IC}_{50}$  値で表した。代表的な化合物の試験結果を下表 2 及び 3 に示した通り、当該化合物は BEC1 のチャル阻害作用を有することが確認された。

なお、BEC1 発現細胞は、チャニース・ハムスター卵巣細胞のジヒドロ葉酸レダクターゼ (dhfr) 欠損株を用いて W099/37677 記載の方法に準じて作成した BEC1 安定発現細胞を用いた。

【表2】  
試験結果

Ex	BEC1 IC <sub>50</sub> (μM)	Ex	BEC1 IC <sub>50</sub> (μM)	Ex	BEC1 IC <sub>50</sub> (μM)	Ex	BEC1 IC <sub>50</sub> (μM)	Ex	BEC1 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.084	20	0.32	36	0.48	741	0.52	779	0.70
4	0.079	21	0.59	37	0.26	742	1.4	780	0.34
7	0.39	22	0.19	38	0.18	743	0.10	789	9.5
8	0.29	23	0.24	39	0.66	744	0.085	790	4.7
9	0.052	24	0.48	40	0.63	747	3.6	791	2.2
11	0.43	32	0.24	41	0.40	764	0.047	794	3.1
12	0.29	33	0.97	45	0.22	771	0.25	795	0.24
13	0.18	35	0.24	46	0.49	773	1.5	796	0.17
14	0.39	25	0.11	47	0.72	774	0.55	797	0.65
16	0.36	28	0.39	48	0.29	775	0.11	801	0.25
17	0.29	29	0.35	49	0.14	776	0.14	808	0.42
18	1.1	30	0.073	50	0.49	777	0.21	819	1.4
19	1.3	31	0.49	740	4.9	778	0.45		

【表3】  
試験化合物の濃度が3 μMの時の阻害率を示す

Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%	Ex	%
52	31	83	23	134	51	187	31	432	40	609	10
53	59	95	10	167	29	200	50	449	12	623	11
54	64	96	23	169	33	213	59	495	37	671	25
62	44	99	36	176	34	215	29	500	31	673	27
64	19	123	44	182	45	227	33	504	22	723	40
66	34	130	22	183	33	247	10	531	15	725	18
76	49	132	21	185	35	428	17	602	11		

### 実施例 823

電気生理的手法を用いた、化合物による BEC1 電流阻害活性の評価

BEC1 発現細胞を whole-cell voltage-clamp 法により膜電位固定し、全細胞電流を測定した。細胞外液は 140 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.8 mM MgCl<sub>2</sub>, 15 mM Glucose, 10 mM HEPES (NaOH を添加し pH=7.4), 細胞内液(バッファ液)は 125 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 11 mM EGTA, 10 mM HEPES (KOH を添加し pH=7.2) を用いた。

膜電位を-90 mV から 0 mV へ脱分極することにより、持続的な外向き電流が惹起される。この外向き電流の、薬剤非存在下での強度(コントロール値)と被検化合物投与時の電流強度(検査値)を比較することにより、阻害%[(検査値/コントロール値)×100]を求めた。

### 試験結果

その結果、実施例 13 の化合物では、1 μM の濃度で、50%以上の阻害を示した。

### 実施例 824

#### トランシジ エニック・マウスの作成

##### 〈BEC1 過剰発現トランシジ エニックマウス作成用導入遺伝子の構築〉

配列番号 2 記載のアミノ酸配列を有する BEC1 過剰発現トランシジ エニックマウスを作成するための導入遺伝子は、 $\alpha$ -カルシウムカルモジュリン依存性カゼー II 遺伝子のプロモーター領域の下流に 5' イントロンとポリ A 付加シグナルを持った、BEC1 cDNA(配列番号 1)をつなぎだ遺伝子からなっている。 $\alpha$ -カルシウムカルモジュリン依存性カゼー II のプロモーター領域は、C57BL/6 マウスのゲノム DNA を鋳型とした PCR によって互いにオーバーラップする部分を持つ 2 断片として取得した。C57BL/6 マウスのゲノム DNA は、同マウスの血液からゲノム DNA 抽出キット(QIAamp DNA Blood Midi Kit, QIAGEN 社)を用いて精製した。プライマーは遺伝子データベース GenBank に登録されている配列 (Accession No. AJ222796) をもとに設計した。フォワード・プライマーとして配列番号 3 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを使用し、リバース・プライマーとして配列番号 4 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを用いて 4.6 kb の遺伝子断片を得た。前記フォワード・プライマーの 5' 末端側には AatII 認識配列が付加してある。また、フォワード・プライマーとして配列番号 5 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを使用し、リバース・プライマーとして配列番号 6 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを用いて 3.7 kb の遺伝子断片を得た。前記リバース・プライマーの 5' 末端側には SalI 認識配列が付加してある。それぞれの PCR は、DNA ポリメラーゼ(Pfu Turbo, Stratagene 社)を用いて 99°C(1 分)熱変性後、99°C(15 秒), 58°C(15 秒), 75°C(10 分)を 45 サイクル、あるいは 95°C(1 分)熱変性後、95°C(15 秒), 62°C(15 秒), 75°C(8 分)を 40 サイクル実施し、得られた遺伝子断片は、クローニングベクター(pCR-XL-TOPO plasmid, Invitrogen 社)にクローニングした。4.6-kb 断片と 3.7-kb 断片のオーバーラップする部分には内在

性の *Xma*I 認識配列が存在する。4. 6-kb 断片を制限酵素 *Aat*II および *Xma*I で消化し、3. 7-kb 断片を制限酵素 *Xma*I および *Sal*I で消化した。得られた各断片をライゲーションし、*Aat*II および *Sal*I 認識配列を利用してプラスマド pUC18(東洋紡績社) にクローニングした。以上の操作により目的の  $\alpha$ -カルシウムカルモジュリン依存性キーゼ II のプロモーター領域が得られた。一方、BEC1 cDNA(配列番号 1)は、5' イントロンとポリ A 付加シグナルを含んだ断片として、カルチャル発現ベクター pME-E1(WO 99/37677 に記載)を鑄型として PCR により取得した。フォワード・プライマーとして配列番号 7 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、リバース・プライマーとして配列番号 8 で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを、それぞれ 5' イントロンの上流配列とポリ A 付加シグナルの下流配列から設計した。

前記フォワード・プライマーには *Sal*I 認識配列を、リバース・プライマーには *Kpn*I、*Not*I 認識配列を付加してある。PCR は DNA ポリメラーゼ(Pfu Turbo, Stratagene 社)を用いて 96°C(1 分)熱変性後、96°C(15 秒)、60°C(15 秒)、75°C(8 分)を 30 サイクル実施した。得られた 3.7-kb 断片は、クローニングベクター(pCR-XL-TOP0 plasmid, Invitrogen 社)にクローニングした。同断片は *Spe*I 認識配列および *Kpn*I 認識配列を利用してプラスマド pUC18(東洋紡績社)にサブクローニングし、さらにその上流に *Aat*II 認識配列および *Sal*I 認識配列を利用して前記  $\alpha$ -カルシウムカルモジュリン依存性キーゼ II のプロモーター領域をサブクローニングした。以上の操作により最終的な BEC1 過剰発現トランジットニックマウス作成用導入遺伝子(12 kb)を持つプラスマド(pCM-E1 plasmid と命名した)が得られた。

#### 〈BEC1 過剰発現トランジットニックマウスの作製および同定〉

BEC1 過剰発現トランジットニックマウス作製用導入遺伝子(12 kb)は、pCM-E1 から *Aat*II および *Not*I 制限酵素を用いて切り出した後単離精製した。得られた同遺伝子を C57BL/6 と DBA2 マウスの F1 交雑マウスの受精卵 283 個にマイクロインジェクションした後、同受精卵を仮親 ICR マウスの卵管に移植した(Hogan, B. et al. (1986). Manipulating the mouse embryo: a laboratory manual, Plainview, New York: Cold Harbor Press)。妊娠マウスを自然分娩させ、得られた仔マウス 81 匹についてトランジットニックマウスの同定を行った。

トランシージェニックマウスを同定するため、仔マウスの尻尾より単離したゲノムDNAを錆型としてPCRを行った。ゲノムDNAはマウスの尻尾からゲノムDNA抽出キット(MagExtractor -Genome-, 東洋紡績社)を用いて精製した。BEC1 cDNA配列(配列番号1)よりフォワードプライマーとして配列番号9で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチド、リバースプライマーとして配列番号10で表される塩基配列からなるオリゴヌクレオチドを設計し、これを用いてPCRを行うと、導入遺伝子からは245-bp断片が、マウスゲノムDNAからはマウスBEC1が93-bpイントンを含んだ338-bp断片として增幅される。同プライマーを用いて、得られた仔マウス由来ゲノムDNAについてPCRを行った。

PCR は DNA ポリメラーゼ<sup>®</sup> (AmpliTaq, Roche 社) を用いて、94°C(1 分)熱変性を行った後、94°C(15 秒), 60°C(15 秒), 72°C(30 秒) を 35 サイクル実施した。その結果、仔マウス 81 匹中 16 匹がトランシージニックマウスであることが同定された。

### 〈BEC1 mRNA の定量〉

導入された遺伝子が実際に機能し BEC1 mRNA が過剰発現していることを確認するため、トランシジエニックマウスの脳での BEC1 mRNA の発現を解析した。脳摘出用の F1 マウスを得るため、トランシジエニックマウス 16 匹のうち 11 匹について C57BL/6 マウスと交配させた。その結果、5 匹のトランシジエニックマウスにおいて F1 マウスへの導入遺伝子の伝播が確認された。得られた F1 トランシジエニックマウス(4 週齢)から前脳と小脳を摘出し、それぞれ RNA を単離した。

発現量を野生型マウスとトランジンエニックマウスで比較した。その結果、トランジンエニックマウスでのBEC1 mRNA過剰発現は、野生型でも発現の認められた大脳皮質、海馬、線条体において顕著であることが確認された。

#### 実施例 825

〈BEC1過剰発現トランジンエニックマウスのモリス式水迷路試験における学習行動解析〉

BEC1過剰発現の学習行動に与える作用を解析するため、#9-5系統のトランジンエニックマウスと野生型マウスのモリス式水迷路における学習行動を比較した。

生後10週齢のトランジンエニックマウス(12匹)と野生型マウス(15匹)を用いた。直径100cmの円形のプールに絵の具を用いて白濁させた水をはり、水面下5mmの位置に直径10cmの円形のプラットフォームを設置した。実験時の室温および水温は23°Cであった。プールに入れたマウスの水泳の軌跡を水迷路画像解析装置(NIH image-小原医科産業)によって記録解析し、プラットフォームへの到達時間、プールを4分割したときの各領域への滞在時間を測定した。トレーニングの1試行は70秒とし、1日3試行のトレーニングを5日間行った。トレーニング初日のプラットフォーム到達所要時間は両群ともほぼ同じ値であったが、トレーニング開始3日目以降はトランジンエニックマウスの所要時間は野生型よりも延長された。トレーニング最終日には、プラットフォーム到達所要時間(平均値±標準誤差)は野生型6.9±1.0秒に対しトランジンエニックマウス18.1±6.4秒となり統計的に有意な差が認められた( $p<0.05$ :二元配置分散分析)。

トレーニング終了後、プラットフォームを除去したプールに40秒間マウスを入れ、マウスのプラットフォーム存在領域に滞在する時間を測定した。その結果、トランジンエニックマウスの滞在時間は野生型よりも統計的に有意に短かった( $p<0.01$ : Student t検定)。

以上の結果は、トランジンエニックマウスではプラットフォーム位置の記憶学習が低下していることを示す。

#### 実施例 826

〈BEC1過剰発現トランジンエニックマウスの受動的回避試験における学習行動解析〉

生後 8 週齢マウスの#9-5 系統トランジン・エニックマウス(6 匹)と野生型マウス(8 匹)を用いた。マウス用明暗実験装置(小原医科産業)の明箱部分にマウスを入れ、マウスが暗箱に進入した時点で 60V・2 秒間の定電圧刺激を与えた。24 時間後に再びマウスを明箱に入れ、この時の暗箱進入潜時を測定した。

その結果、トランジン・エニックマウスの暗箱進入潜時は 167 秒(中央値)であり野生型マウスの 600 秒(中央値)に比べ有意に短かった( $p<0.05$ : Wilcoxon rank sum test)。

トランジン・エニックマウスでは暗箱に関連づけられた電気刺激を学習する能力が低下していることが示された。

#### 実施例827

##### 電撃痙攣ショック(ECS)誘発学習障害(マウス受動回避反応試験)

既報(Eur J Pharmacology, 321: 273-278, 1997)を参考に以下のように評価を行った。

動物: ddY 系雄性マウス(SLC、訓練時5週齢)を用いた。1群31-32匹とした。

##### ＜実験手順＞

###### 薬剤調製

評価化合物は生理食塩水中に0.5%となるようメチルセルロースを溶解した溶液(以下、0.5%メチルセルロース溶液)に懸濁した。投与容量は体重1kg当たり10mlとした。評価化合物の偽薬として体重1kg当たり10mlの0.5%メチルセルロース溶液(以下、Vehicle)を投与した。

###### 訓練

- (1) 実験1日目にマウスを実験室に1時間以上放置した。
- (2) マウスを受動回避反応試験実験装置の明室に入れ、30秒間放置した。その後、ギロットアをはずした。マウスが暗室に入ると電気ショック(intensity 60V, delay 1sec, duration 3 sec)を受けて明室に戻ってきたらギロットアをしめ、明室に30秒間放置した。
- (3) マウスを取り出し、素早く(1分以内)角膜電極をつけ、電撃痙攣ショック(ECS, 50Hz, interval 20 ms, duration 10 ms, amplitude 20 mA, gate 1 sec)を与えた。
- (4) 評価化合物を腹腔内投与した。
- (5) ホームケージに戻した。

(6) 訓練終了後、60分間以上実験室に放置し、その後飼育室に戻した。

試験(訓練の24時間後)

(1) 実験室に1時間以上動物を放置した。

(2) マウスを明室に入れ、30秒間放置した後、ギロチンアをはずした。

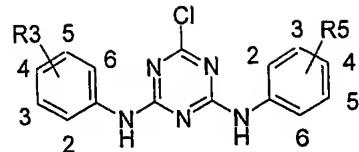
(3) ギロチンアを外してからマウスが暗室のセンサーを横切るまでの時間 (step-through latency) を記録した。最長測定時間は600秒とした。

(4) step-through latencyを学習形成の指標として採用した。評価化合物の学習障害改善作用は (ECS負荷+Vehicle投与) 群と (ECS負荷+評価化合物投与) 群との多群間で両側Steel検定による比較に基づいて判定した。p<0.05で有意な差があると判定した。

実施例744で示される化合物を腹腔内投与した場合の最小有効用量は3mg/kgであった。

以上の結果、代表的な化合物として実施例744に示す化合物が、BEC1カリウムチャネル阻害活性を有し、かつマウス受動的回避学習試験において電撃痙攣 (ECS) で誘発される学習障害を改善する作用を示すことが確認された。

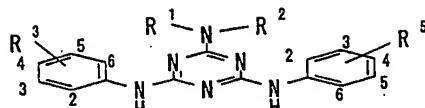
【表4】



(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

Ref	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	DATA: (MS)
1	H	4-F	316 (M+1)
2	H	4-CF <sub>3</sub>	366 (M+1)
3	H	3-F	316 (M+1)
4	H	3, 4-diF	334 (M+1)
5	H	4-F, 3-Me	330 (M+1)
6	4-Me	4-F	330 (M+1)
7	4-MeO	4-F	346 (M+1)
8	4-Cl	4-F	350 (M+1)
9	4-CF <sub>3</sub>	4-F	384 (M+1)
10	3-F	4-F	334 (M+1)
11	3-Me	4-F	330 (M+1)
12	3-MeO	4-F	346 (M+1)

【表5】

(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

Ex	R <sup>1</sup> -N-R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	塩/付着溶媒	DATA
1	Py-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	free	m. p. : 159-160 <sup>1</sup> H-NMR: 4.64 (2H, d, J=6.4Hz), 5.50-5.60 (1H, m), 6.93 (2H, s), 7.02-7.10 (2H, m), 7.24-7.35 (6H, m), 7.40-7.61 (4H, m), 8.55-8.58 (2H, m) / CDCl <sub>3</sub>
2	Py-3-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	1.9HCl 0.7H <sub>2</sub> O	m. p. : 180-182 <sup>1</sup> H-NMR: 4.75 (2H, d, J=4.4Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.23-7.42 (4H, m), 7.43-7.80 (4H, m), 8.05 (1H, dd, J=5.9Hz, 7.8Hz), 8.33-8.67 (1H, m), 8.85 (1H, d, J=5.4Hz), 8.90-9.20 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
3	Py-2-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	free	m. p. : 125-127 <sup>1</sup> H-NMR: 4.75 (2H, d, J=5.9Hz), 7.04 (2H, t, J=7.5Hz), 7.14-7.16 (2H, m), 7.25-7.31 (4H, m), 7.36 (1H, d, J=7.5Hz), 7.50-7.58 (4H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.02 (1H, brs), 8.51 (1H, d, J=4.8Hz) / CDCl <sub>3</sub>
4	2-FPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 202-203 <sup>1</sup> H-NMR: 4.63 (2H, s), 6.98-7.40 (8H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.61-7.78 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.75 (1H, brs), 10.02 (1H, brs), 10.20 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
5	2-ClPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m. p. : 201-204 <sup>1</sup> H-NMR: 4.61 (2H, s), 7.02-7.19 (2H, m), 7.26 (2H, t, J=7.4Hz), 7.26-9.80 (8H, m), 8.38 (1H, d, J=5.4Hz), 8.96 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 10.46 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
6	2-iPrPy-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	H	H	2HCl	m. p. : 185-187 1.34 (6H, d, J=6.8Hz), 3.32-3.50 (1H, m), 4.73-7.87 (2H, m), 6.80-7.15 (2H, m), 7.16-7.28 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.41-7.57 (2H, m), 7.61-7.78 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=5.9Hz), 8.93 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 10.34 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
7	BzINH-	H	H	HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m. p. : 178-180 <sup>1</sup> H-NMR: 4.60 (2H, brs), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.43 (8H, m), 7.53-7.75 (4H, m), 9.15 (1H, brs), 10.39 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
8	4-FPhCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 188-190 <sup>1</sup> H-NMR: 4.57 (2H, brs), 7.09-7.22 (4H, m), 7.25-7.50 (6H, m), 7.52-7.75 (4H, m), 9.14 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
9		H	H	0.4AcOEt	m. p. : 81-83 <sup>1</sup> H-NMR: 4.63 (2H, d, J=5.9Hz), 5.47-5.55 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J=1.1Hz, 3.2Hz), 6.32 (1H, dd, J=1.6Hz, 3.2Hz), 6.97 (2H, brs), 7.05 (2H, t, J=7.5Hz), 7.27-7.34 (4H, m), 7.36-7.37 (1H, m), 7.50-7.62 (4H, m) / CDCl <sub>3</sub>
10		H	H	HCl	m. p. : 165-167 <sup>1</sup> H-NMR: 2.25 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.0Hz), 6.15-6.35 (1H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.25-7.45 (4H, m), 7.55-7.80 (4H, m), 8.87 (1H, brs), 10.10-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
11		H	H	HCl	m. p. : 188-190 <sup>1</sup> H-NMR: 4.75 (2H, brs), 6.97-7.02 (1H, m), 7.05-7.40 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=4.9Hz), 7.58-7.78 (4H, m), 9.12 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.58 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表6】  
(表5の続き)

12	Py-4-yl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	free	m. p. : 228-229 <sup>1</sup> H-NMR: 2.93 (2H, t, J=7Hz), 3.69-3.74 (2H, m), 5.10 (1H, brs), 6.79 (1H, brs), 6.88 (1H, brs), 7.07 (2H, t, J=7.5Hz), 7.16 (2H, d, J=5.9Hz), 7.30-7.34 (4H, m), 7.50-7.65 (4H, m), 8.53-8.54 (2H, m) / CDCl <sub>3</sub>
13	iPrNH-	H	H		公知物
14	PenNH-	H	H	free	m. p. : 78-81 <sup>1</sup> H-NMR: 0.91 (3H, t, J=7Hz), 1.31-1.40 (4H, m), 1.56-1.63 (2H, m), 3.41 (2H, q, J=7Hz), 5.10-5.18 (1H, m), 7.02-7.07 (4H, m), 7.28-7.32 (4H, m), 7.53-7.65 (4H, m) / CDCl <sub>3</sub>
15	cPrCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 197-199 <sup>1</sup> H-NMR: 0.26-0.32 (2H, m), 0.44-0.54 (2H, m), 1.04-1.16 (1H, m), 3.22-3.32 (2H, m), 7.07-7.21 (2H, m), 7.28-7.43 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.73 (1H, brs), 10.10-10.90 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
16	HCCCH <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 195-197 <sup>1</sup> H-NMR: 3.25 (1H, s), 4.16 (2H, s), 7.05-7.17 (2H, m), 7.28-7.40 (4H, m), 7.60-7.80 (4H, m), 8.65 (1H, brs), 10.10-10.45 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
17	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	free	m. p. : 128-129 <sup>1</sup> H-NMR: 3.39 (3H, s), 3.59 (2H, t, J=4.3), 3.63-3.67 (2H, m), 6.18 (1H, brs), 7.01-7.07 (3H, m), 7.19 (1H, brs), 7.29-7.33 (4H, m), 7.51-7.64 (4H, m) / CDCl <sub>3</sub>
18	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 154-155 <sup>1</sup> H-NMR: 1.76-1.87 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.37-3.45 (4H, m), 7.05-7.20 (2H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.50 (1H, s), 10.10-10.64 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
19	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 162-163 <sup>1</sup> H-NMR: 1.79-1.90 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.3Hz), 3.38-3.52 (2H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.26-7.44 (4H, m), 7.53-7.82 (4H, m), 8.66 (1H, brs), 10.10-10.80 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
20		H	H	free	m. p. : 149-150 <sup>1</sup> H-NMR: 1.62-1.71 (1H, m), 1.86-2.04 (3H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.66-3.72 (1H, m), 3.74-3.80 (1H, m), 3.88-3.94 (1H, m), 4.08-4.14 (1H, m), 6.28 (1H, brs), 7.03-7.08 (3H, m), 7.28-7.37 (5H, m), 7.50-7.63 (4H, m) / CDCl <sub>3</sub>
21	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 191-192 <sup>1</sup> H-NMR: 1.69-1.79 (2H, m), 3.38-3.55 (4H, m), 7.07-7.20 (2H, m), 7.26-7.43 (4H, m), 7.50-7.85 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 10.10-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
22	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH-	H	H	free	m. p. : 118-119 <sup>1</sup> H-NMR: 1.42-1.49 (2H, m), 1.58-1.67 (6H, m), 3.40-3.46 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=6.4), 5.16 (1H, s), 6.98-7.07 (4H, m), 7.29-7.33 (4H, m), 7.50-7.64 (4H, m) / CDCl <sub>3</sub>
23	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	H	HCl	m. p. : 167-169 <sup>1</sup> H-NMR: 3.46-3.62 (8H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.47 (1H, brs), 10.15-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
24		H	H	HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 138-140 <sup>1</sup> H-NMR: 4.24-4.30 (1H, m), 4.33-4.45 (1H, m), 4.50-5.00 (4H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.60-7.75 (4H, m), 8.17 (1H, brs), 9.70-9.95 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
25	Py-4-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	1.8HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 191-193 <sup>1</sup> H-NMR: 4.80 (2H, s), 6.98-7.30 (6H, m), 7.31-7.95 (6H, m), 8.03 (2H, d, J=5.9Hz), 8.70-9.00 (3H, m), 9.75-10.95 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
26	Py-3-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	1.8HCl 0.8H <sub>2</sub> O	m. p. : 208-210 <sup>1</sup> H-NMR: 4.62-4.84 (2H, m), 4.05-7.28 (4H, m), 7.33-7.83 (4H, m), 8.06 (1H, dd, J=5.8Hz, 7.9Hz), 8.57 (1H, brs), 8.85 (1H, d, J=5.9Hz), 8.96 (1H, brs), 9.77-10.85 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>

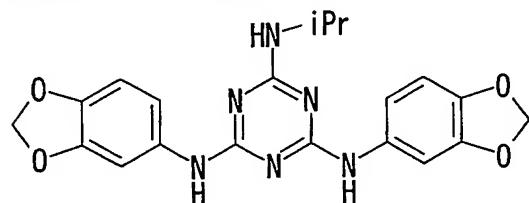
【表7】  
(表6の続き)

27	Py-2-ylCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	2HCl	m. p. : 175-176 <sup>1</sup> H-NMR: 4.88 (2H, d, J=4.9Hz), 7.00-7.29 (4H, m), 7.30-7.98 (6H, m), 8.43 (1H, t, J=7.8Hz), 8.62 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J=5.4Hz), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
28	Bz1NH-	4-F	4-F	HCl 0.7H <sub>2</sub> O	m. p. : 176-178 <sup>1</sup> H-NMR: 4.57 (2H, brs), 7.08-7.31 (5H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.46-7.77 (4H, m), 9.06 (1H, brs), 10.33 (1H, brs), 10.59 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
29	4-FPhCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. : 166-167 <sup>1</sup> H-NMR: 4.54 (2H, brs), 7.08-7.26 (6H, m), 7.32-7.48 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.92 (1H, brs), 9.85-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
30		4-F	4-F	HCl	m. p. : 179-180 <sup>1</sup> H-NMR: 4.55 (2H, s), 6.26-6.47 (2H, m), 7.10-7.24 (4H, m), 7.51-7.79 (5H, m), 8.65 (1H, brs), 9.80-10.55 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
31		4-F	4-F	HCl	m. p. : 180-182 <sup>1</sup> H-NMR: 4.73 (2H, brs), 6.94-7.02 (1H, m), 7.05-7.26 (5H, m), 7.43 (1H, d, J=4.9Hz), 7.52-7.78 (4H, m), 8.97 (1H, brs), 10.10-10.72 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
32	iPrNH-	4-F	4-F	HCl	m. p. : 186-188 <sup>1</sup> H-NMR: 1.21 (6H, d, J=6.4Hz), 3.97-4.33 (1H, m), 7.10-7.30 (4H, m), 7.43-7.87 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 9.98-11.03 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
33	PenNH-	4-F	4-F	HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 170-171 <sup>1</sup> H-NMR: 0.88 (3H, t, J=6.9Hz), 1.20-1.40 (4H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 3.34 (2H, s), 7.08-7.30 (4H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.61 (1H, brs), 9.90-11.00 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
34	cPrCH <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HCl 0.7H <sub>2</sub> O	m. p. : 184-186 <sup>1</sup> H-NMR: 0.20-0.36 (2H, m), 0.40-0.57 (2H, m), 0.98-1.21 (1H, m), 3.36 (2H, s), 7.07-7.30 (4H, m), 7.35-7.85 (4H, m), 8.79 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.71 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
35	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. : 175-176 <sup>1</sup> H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.48-3.56 (4H, m), 7.11-7.26 (4H, m), 7.46-7.78 (4H, m), 8.54 (1H, brs), 10.20-10.80 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
36		4-F	4-F	HCl 1.4H <sub>2</sub> O	m. p. : 171-174 <sup>1</sup> H-NMR: 1.51-1.65 (1H, m), 1.73-2.04 (3H, m), 3.30-3.52 (2H, m), 3.58-3.80 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 7.09-7.28 (4H, m), 7.46-7.81 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 9.95-11.00 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
37	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH-	4-F	4-F	HCl	m. p. : 162-163 <sup>1</sup> H-NMR: 1.29-1.40 (2H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.51-1.63 (2H, m), 3.29-3.44 (4H, m), 7.03-7.27 (4H, m), 7.52-7.79 (4H, m), 8.62 (1H, brs), 10.20-10.76 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
38	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH	4-F	4-F	HCl	m. p. : 151-152 <sup>1</sup> H-NMR: 3.40-3.67 (8H, m), 7.10-7.28 (4H, m), 7.36-7.90 (4H, m), 8.65 (1H, brs), 9.95-11.05 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
39	iPrNH-	4-MeO	4-MeO	HCl	m. p. : 188-190 <sup>1</sup> H-NMR: 1.21 (6H, d, J=5.8Hz), 3.75 (6H, s), 6.77-7.05 (4H, m), 7.30-7.67 (4H, m), 8.70 (1H, brs), 9.75-11.15 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
40	iPrNH-	3-MeO	3-MeO	HCl	m. p. : 180-182 <sup>1</sup> H-NMR: 1.23 (6H, d, J=6.8Hz), 3.74 (6H, s), 4.10-4.23 (1H, m), 6.64-6.81 (2H, m), 7.10-7.52 (6H, m), 8.65 (1H, brs), 10.00-11.05 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表8】  
(表7の続き)

42	iPrNH-	4-NO <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	0.1 AcOEt	m. p. : 287-288 <sup>1</sup> H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.06-8.23 (8H, m), 9.88 (1H, s), 10.00 (1H, s) / DMSO-d <sub>6</sub>
43	iPrNH-	4-CF <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	AcOEt	m. p. : 176-177 <sup>1</sup> H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 4.12-4.23 (1H, m), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.55-7.65 (4H, m), 8.05 (4H, d, J=7.8Hz), 9.45 (1H, s), 9.59 (1H, s) / DMSO-d <sub>6</sub>
44	iPrNH-	4-CN	4-CN	0.4 AcOEt	m. p. : 241-242 <sup>1</sup> H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 4.11-4.24 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66-7.76 (4H, m), 7.98-8.10 (4H, m), 9.62 (1H, s), 9.73 (1H, s) / DMSO-d <sub>6</sub>
45	iPrNH-	H	4-F	HCl	m. p. : 205-206 <sup>1</sup> H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 4.02-4.28 (1H, m), 7.07-7.27 (3H, m), 7.29-7.45 (2H, m), 7.46-7.85 (4H, m), 8.75 (1H, brs), 10.10-11.25 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
46	iPrNH-	H	4-Cl	HCl	m. p. : 201-203 <sup>1</sup> H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 4.00-4.30 (1H, m), 7.08-7.23 (1H, m), 7.32-7.47 (4H, m), 7.52-7.85 (4H, m), 8.69 (1H, brs), 10.15-11.15 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
47	iPrNH-	H	4-Me	1.5HCl	m. p. : 194-195 <sup>1</sup> H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.4Hz), 2.30 (3H, s), 4.00-4.32 (1H, m), 7.06-7.26 (3H, m), 7.27-7.84 (6H, m), 8.82 (1H, brs), 10.55 (1H, brs), 10.94 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
48	iPrNH-	H	4-MeO	1.2HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m. p. : 174-177 <sup>1</sup> H-NMR: 1.22 (6H, d, J=6.3Hz), 3.76 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m), 6.85-7.05 (2H, m), 7.06-7.22 (1H, m), 7.25-7.80 (6H, m), 8.77 (1H, brs), 9.90-11.20 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
49	iPrNH-	H	4-CF <sub>3</sub>	HCl	m. p. : 198-200 <sup>1</sup> H-NMR: 1.24 (6H, d, J=6.3Hz), 4.06-4.26 (1H, m), 7.07-7.22 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.69 (4H, d, J=8.3Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.63 (1H, brs), 10.17-11.15 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
50	iPrNH-	H	3-Me	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m. p. : 182-184 MS: 335 (M <sup>+</sup> +1) <sup>1</sup> H-NMR: 1.23 (6H, d, J=6.3Hz), 2.31 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m), 6.88-7.05 (1H, m), 7.05-7.80 (8H, m), 8.61 (1H, brs), 9.90-11.05 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>

## 実施例4 1の化合物



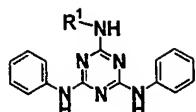
## DATA

## 1 塩酸塩

m. p. : 184-186

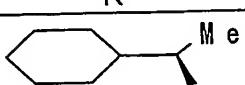
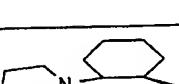
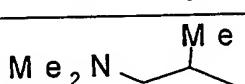
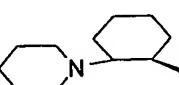
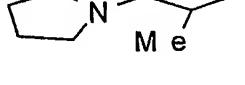
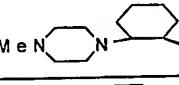
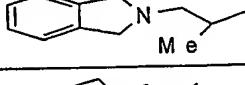
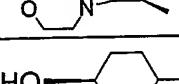
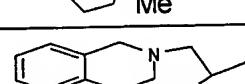
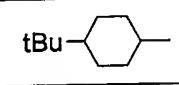
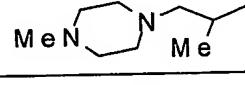
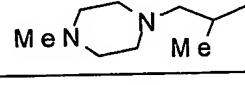
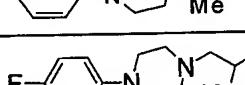
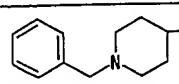
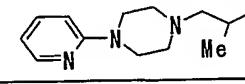
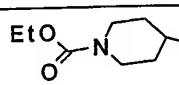
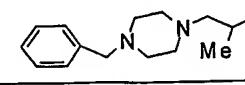
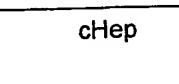
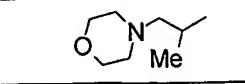
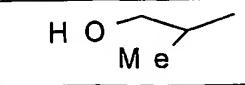
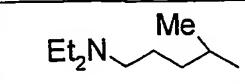
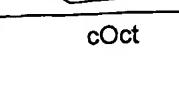
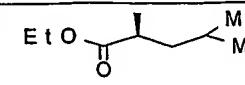
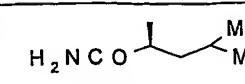
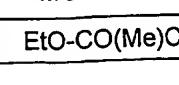
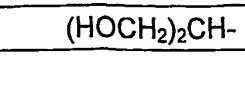
<sup>1</sup>H-NMR: 1.20 (6H, d, J=6.8Hz), 3.85-4.40 (1H, m), 6.02 (4H, s), 6.77-7.07 (4H, m), 7.10-7.55 (2H, m), 8.55 (1H, brs), 9.85-10.85 (2H, m) / DMSO-d<sub>6</sub>

【表9】

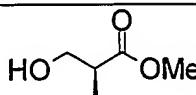
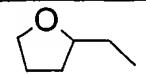
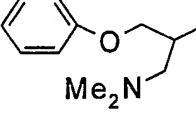
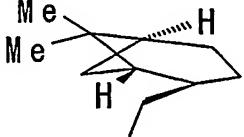
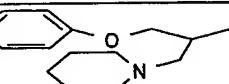
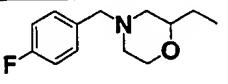
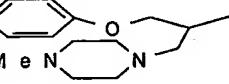
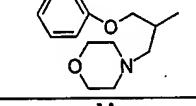
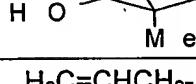
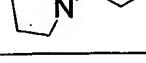
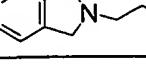
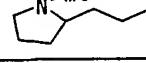
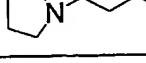
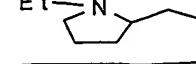
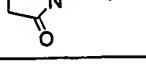


Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
51	4-FPhCH <sub>2</sub> -	387	2.77	67		455	3.16
52	Me	293	2.26	68		416	2.16
53	Et	307	2.40	69		430	2.20
54	Pr	321	2.57	70		445	2.15
55	iPr	321	2.56	71		432	2.10
56	Bu	335	2.75	72		363	2.17
57	iBu	349	2.91	73		438	2.38
58	Pen	349	2.93	74		438	2.38
59	1-Me-Hex	377	3.18	75		527	2.93
60	1-Pr-Bu	377	3.12	76		395	2.63
61	Tetradecyl	475	4.02	77		418	1.99
62	cPr	319	2.41	78		432	2.09
63	BzI-N <sup>+</sup> —	424	2.13	79		447	1.99
64	cPen	347	2.76	80		434	1.99
65	Me <sub>2</sub> N <sup>+</sup> —	390	2.12	81	cHex	361	2.91
66	MeS <sup>+</sup> —	393	2.84	82		404	2.27

【表10】  
(表9の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
83	2-HOcHex	377	2.55	100		389	3.15
84		430	2.27	101		364	2.01
85		444	2.35	102		390	2.00
86		459	2.30	103		438	2.26
87		446	2.28	104		404	2.08
88		377	2.35	105		452	2.37
89		417	3.42	106		419	1.98
90		403	3.31	107		481	2.48
91		402	2.25	108		499	2.55
92		452	2.25	109		482	2.09
93		434	2.74	110		495	2.34
94	cHep	375	3.03	111		406	2.00
95		390	2.37	112		337	2.24
96		390	2.36	113		420	2.09
97	cOct	389	3.16	114		421	3.13
98		350	2.09	115		392	2.69
99	EtO-CO(Me)CH-	379	2.66	116		353	2.01

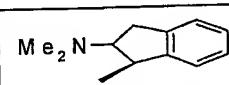
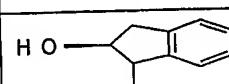
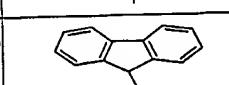
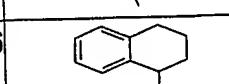
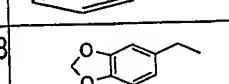
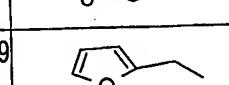
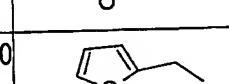
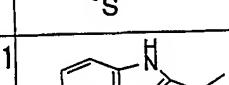
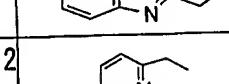
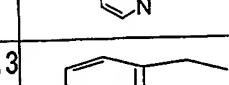
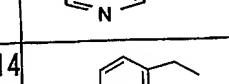
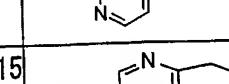
【表 11】  
(表 10 の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
117		381	2.27	136		363	2.43
118		456	2.63	137		415	3.34
119		496	2.65	138		486	2.39
120		511	2.54	139	$\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	378	1.91
121		498	2.60	140	$\text{iPr}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	406	2.06
122		351	2.39	141		376	1.88
123	$\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2^-$	319	2.48	142		424	2.16
124	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2^-$	317	2.39	143		390	1.88
125		521	2.59	144		390	1.97
126	2-HOPr	337	2.22	145		392	1.86
127	$\text{HOCH}_2(\text{HO})\text{CHCH}_2^-$	353	2.06	146	$\text{AcNH}(\text{CH}_2)_2^-$	364	2.15
128	$\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Me})_2\text{CCH}_2^-$	392	1.97	147	$\text{Et}(\text{3-MePh})\text{N}(\text{CH}_2)_2^-$	440	2.65
129	$\text{HOCH}_2(\text{Me})_2\text{CCH}_2^-$	365	2.45	148	$\text{MeO}(\text{CH}_2)_2^-$	337	2.32
130	$\text{H}_2\text{NCOCH}_2^-$	336	2.01	149	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2^-$	367	2.18
131	$4\text{-NCPhNHCOCH}_2^-$	437	2.50	150	$\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_3^-$	393	2.62
132	$\text{EtO}_2\text{CCH}_2^-$	365	2.50	151	$\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3^-$	364	1.84
133	$\text{tBuO}_2\text{CCH}_2^-$	393	2.80	152	$\text{Et}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3^-$	392	1.91
134	cPr-CH <sub>2</sub> -	333	2.60	153		390	1.93
135		390	1.95	154		404	2.29

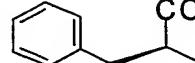
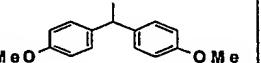
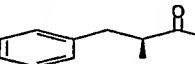
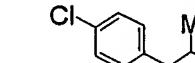
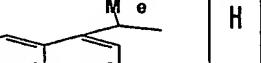
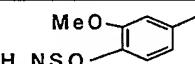
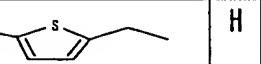
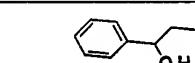
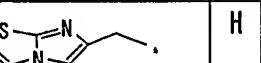
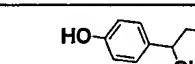
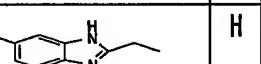
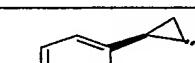
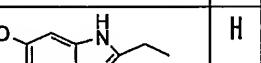
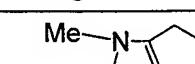
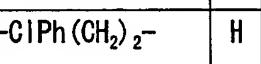
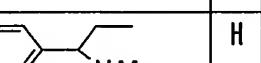
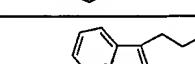
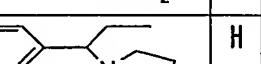
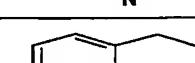
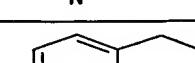
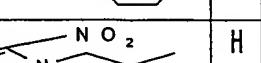
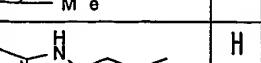
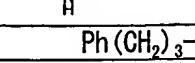
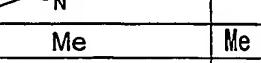
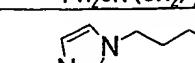
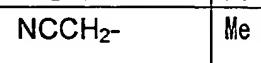
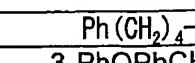
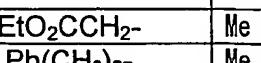
【表12】  
(表11の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt (min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt (min)
155		418	2.02	179	3-O <sub>2</sub> NPhCH <sub>2</sub> -	414	2.71
156		419	1.83	180	3-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	437	3.03
157		406	1.89	181	3-MeOPhCH <sub>2</sub> -	399	2.71
158	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	337	2.18	182	4-ClPhCH <sub>2</sub> -	403	2.94
159	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	351	2.43	183	4-BrPhCH <sub>2</sub> -	448	2.99
160	MeS(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	367	2.65	184	4-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	437	3.04
161	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	365	2.36	185	4-MePhCH <sub>2</sub> -	383	2.86
162	iBu	335	2.73	186	4-tBuPhCH <sub>2</sub> -	425	3.21
163	2-MecHex	375	3.01	187	4-MeOPhCH <sub>2</sub> -	399	2.67
164		389	3.15	188	2,3-diMeOPhCH <sub>2</sub> -	429	2.67
165	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	350	1.85	189	2,4-diMeOPhCH <sub>2</sub> -	429	2.73
166	PhSO <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	447	2.53	190	2,6-diFPhCH <sub>2</sub> -	405	2.76
167	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	393	2.65	191	3,4-diClPhCH <sub>2</sub> -	438	3.14
168	BzI	369	2.70	192	2,6-diHOPhCH <sub>2</sub> -	401	2.24
169	2-FPhCH <sub>2</sub> -	387	2.75	193	3,5-diMeOPhCH <sub>2</sub> -	429	2.73
170	2-CIPhCH <sub>2</sub> -	403	2.90	194	2,4,6-triMeOPhCH <sub>2</sub> -	459	2.83
171	2-BrPhCH <sub>2</sub> -	448	2.95	195		383	2.81
172	2-CF <sub>3</sub> PhCH <sub>2</sub> -	437	3.02	196		383	2.80
173	2-MePhCH <sub>2</sub> -	383	2.85	197	Ph <sub>2</sub> CH-	445	3.14
174	2-MeOPhCH <sub>2</sub> -	399	2.74	198		459	3.15
175	2-(2-HOCH <sub>2</sub> PhS)PhCH <sub>2</sub> -	507	2.92	199		399	2.54
176	3-FPhCH <sub>2</sub> -	387	2.78	200		399	2.54
177	3-CIPhCH <sub>2</sub> -	403	2.94	201		427	2.85
178	3-IPhCH <sub>2</sub> -	495	3.03	202	4-MeOPh(cPr)CH-	439	2.89

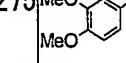
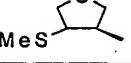
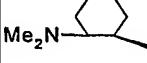
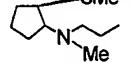
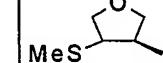
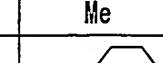
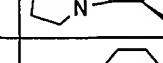
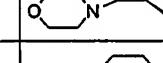
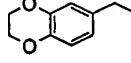
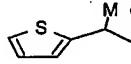
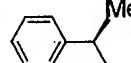
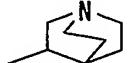
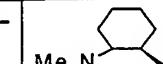
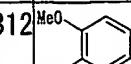
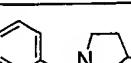
【表13】  
(表12の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
203		438	2.46	221	3-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	417	3.00
204		411	2.66	222	3-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	397	2.95
205		443	3.23	223	3-HOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	399	2.48
206		409	3.02	224	3-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	413	2.77
207		397	2.86	225	4-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	401	2.85
208		413	2.66	226	4-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	417	3.01
209		359	2.54	227	4-O <sub>2</sub> NPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	428	2.76
210		375	2.66	228	4-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	397	2.97
211		409	2.19	229	4-HOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	399	2.41
212		370	2.00	230	4-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	413	2.76
213		370	1.89	231	4-PhOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	475	3.18
214		370	1.82	232	4-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	462	2.25
215		385	2.28	233	2,4-di-ClPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	452	3.19
216	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	383	2.81	234	2,5-di-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	443	2.79
217	2-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	401	2.82	235	3,4-di-CIPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	452	3.17
218	2-MePh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	397	2.93	236	3-Br-4-MeOPh	492	2.90
219	2-MeOPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	413	2.84	237	4-HO-3-MeOPh	429	2.43
220	3-FPh(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	401	2.85	238	3,4-di-MeOPh	443	2.59

【表14】

Ex			MASS	HPLC rt(min)	Ex			MASS	HPLC rt(min)
239		H	426	2.60	257		H	505	3.08
240		H	441	2.86	258		H	395	2.92
241		H	431	3.07	259		H	433	3.05
242		H	506	2.34	260		H	454	3.00
243		H	399	2.57	261		H	415	2.08
244		H	415	2.18	262		H	443	2.57
245		H	395	2.94	263		H	439	2.36
246		H	386	2.58	264		H	417	2.95
247		H	389	2.74	265		H	426	2.18
248		H	422	2.68	266		H	452	2.16
249		H	384	1.81	267		H	468	2.15
250		H	384	1.85	268		H	432	2.33
251		H	494	2.95	269		H	423	2.20
252		H	397	2.92	270		Me	307	2.41
253		H	473	3.16	271		Me	383	3.08
254		H	387	1.78	272		Me	332	2.59
255		H	411	3.05	273		Me	379	2.72
256		H	461	3.13	274		Me	397	3.14

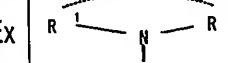
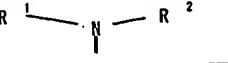
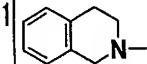
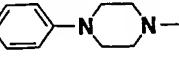
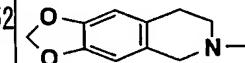
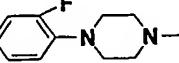
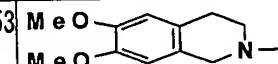
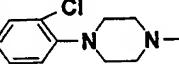
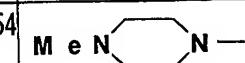
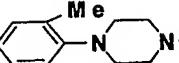
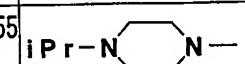
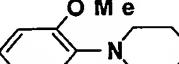
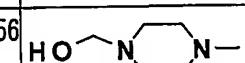
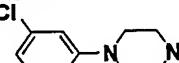
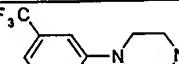
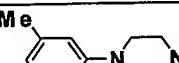
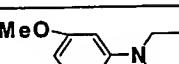
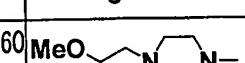
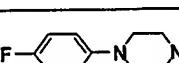
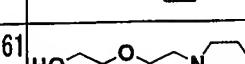
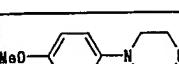
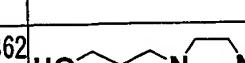
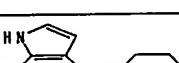
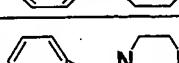
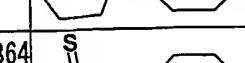
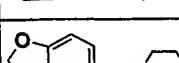
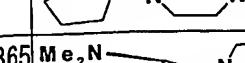
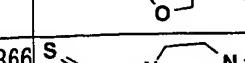
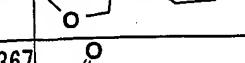
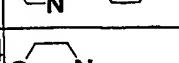
【表15】  
(表14の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MASS	HPLC rt(min)
275		Me	457	2.84	295	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −		451	3.13
276	Me	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	392	1.87	296	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −		462	2.48
277	Me		464	2.28	297	Bu	Bu	391	3.45
278	Me		409	2.81	298	cHex	cHex	443	3.71
279	cHex	Me	375	3.19	299	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> −	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> −	451	2.92
280	Me		444	2.38	300	BzI	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> −	422	3.06
281	Me		460	2.35	301	BzI	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	413	2.80
282	Me		416	2.33	302	BzI	EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> −	455	3.28
283	MeN	Me	390	1.84	303	BzI	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	469	3.28
284	Et	Et	335	2.87	304	BzI	BzI	459	3.55
285	iPr	Et	349	2.92	305		cHep	523	3.55
286	BzI	Et	397	3.21	306	Me	Pr	335	2.84
287	Et <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	Et	406	2.06	307		Me	403	3.17
288	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	Et	351	2.31	308			492	2.59
289	cHex	Et	389	3.34	309	secBu	secBu	391	3.43
290	H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> −		444	2.60	310	Pr	Pr	363	3.17
291	BzI	iPr	411	3.28	311	Pr	Et	349	2.98
292	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	iPr	379	2.84	312		Me	457	2.84
293	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	367	1.98	313		Me	452	0.80
294	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	395	2.61	314	Me	Me <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> −	364	1.40

【表16】

Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
315		335	2.22	333		419	2.99
316		402	2.11	334		363	2.38
317		417	2.08	335		377	2.46
318		447	2.04	336		361	3.12
319		404	2.12	337		390	2.18
320		333	2.63	338		419	2.95
321		377	2.71	339		390	1.98
322		391	2.71	340		363	2.32
323		390	2.23	341		437	3.50
324		448	2.88	342		538	2.21
325		349	2.22	343		379	2.47
326		349	2.23	344		448	3.28
327		407	2.27	345		439	2.93
328		381	3.35	346		473	3.16
329		347	2.90	347		453	3.01
330		377	2.57	348		345	2.93
331		391	2.68	349		421	3.50
332		390	2.29	350		361	2.46

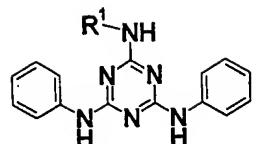
【表17】  
(表16の続き)

Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
351		395	3.35	368		424	3.27
352		439	3.31	369		442	3.39
353		455	3.02	370		458	3.57
354		362	2.00	371		438	3.58
355		390	2.08	372		454	3.09
356		376	2.36	373		458	3.57
357		420	2.95	374		492	3.57
358		442	2.76	375		438	3.37
359		447	2.25	376		454	3.26
360		406	2.10	377		442	3.29
361		436	2.03	378		454	3.01
362		406	2.02	379		463	2.91
363		432	2.12	380		438	2.37
364		462	2.41	381		482	2.36
365		461	2.02	382		514	2.99
366		464	2.33	383		425	2.23
367		446	2.24	384		349	2.56

【表18】  
(表17の続き)

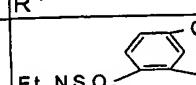
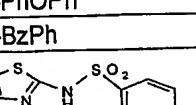
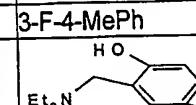
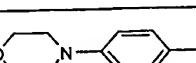
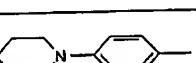
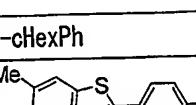
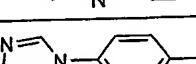
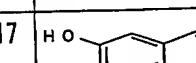
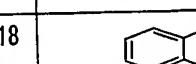
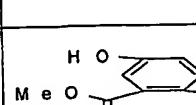
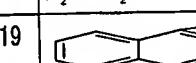
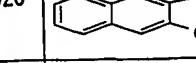
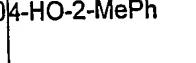
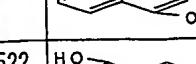
Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
385		377	3.00	402		420	2.11
386		365	2.97	403		476	2.37
387		361	3.04	404		468	2.42
388		376	1.97	405		468	2.46
389		409	3.15	406		472	2.58
390		423	3.30	407		468	2.40
391		409	3.22	408		428	2.30
392		423	3.26	409		439	2.18
393		473	2.71	410		439	2.05
394		391	2.56	411		448	2.75
395		390	2.13	412		376	2.09
396		470	2.95	413		376	2.04
397		470	2.97	414		406	2.10
398		470	2.95	415		406	2.01
399		542	2.84	416		391	2.55
400		392	2.01	417		425	3.00
401		422	1.98	418		377	2.41

【表19】



Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
419	2-FPh	373	3.01	450	3-AcPh	397	2.89
420	Ph	355	2.86	451	3-NCPh	380	2.93
421	2-ClPh	389	3.23	452	3-CF <sub>3</sub> Ph	423	3.34
422	2-BrPh	434	3.25	453	3-HOPh	371	2.52
423	2-MeOPh	385	2.93	454	3-H <sub>2</sub> NCOPh	398	2.49
424	2-MePh	369	2.84	455	3-MeO <sub>2</sub> CPh	413	3.05
425	2-EtPh	383	2.98	456	3-HOCH <sub>2</sub> Ph	385	2.53
426	2-PrPh	397	3.15	457	3-PhOPh	447	3.41
427	2-iPrPh	397	3.08	458	3-BzPh	459	3.25
428	2-MeSPh	401	3.08	459	3-PhCH <sub>2</sub> OPh	461	3.37
429	2-NCPh	380	2.84	460	4-Ph	373	2.94
430	2-H <sub>2</sub> NCOPh	398	2.83	461	4-ClPh	389	3.24
431	2-HOPh	371	2.64	462	4-BrPh	434	3.31
432	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	399	2.59	463	4-MeOPh	385	2.74
433	2-EtOPh	399	3.12	464	4-F <sub>3</sub> CPh	423	3.38
434	2-AcPh	397	3.22	465	4-AcPh	397	2.92
435	2-EtO <sub>2</sub> CPh	427	3.54	466	4-MeO <sub>2</sub> CPh	413	3.08
436	2-PhPh	431	3.22	467	4-BuO <sub>2</sub> CPh	455	3.50
437	2-BzPh	459	3.39	468	4-O <sub>2</sub> NPh	400	3.20
438		460	2.85	469	4-H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> Ph	434	2.50
439	2-PhOPh	447	3.39	470	4-PrPh	397	3.30
440		440	3.10	471	4-iPrPh	397	3.27
441		438	2.84	472	4-tBuPh	411	3.38
442		546	3.15	473	4-Me <sub>2</sub> NPh	398	2.25
443	3-FPh	373	3.09	474	4-Et <sub>2</sub> NPh	426	2.31
444	3-ClPh	389	3.25	475	4-MeSPh	401	3.09
445	3-BrPh	434	3.30	476	4-HepPH	453	3.83
446	3-EtO <sub>2</sub> CPh	427	3.18	477	4-HOPh	371	2.37
447	3-MeOPh	385	2.91	478	4-H <sub>2</sub> NCOPh	398	2.51
448	3-MeSPh	401	3.12	479	4-NCPh	380	3.01
449	3-O <sub>2</sub> NPh	400	3.12	480	4-AcNHPh	412	2.46

【表20】  
(表19の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
481	4-EtO <sub>2</sub> CPh	427	3.22	502		520	3.20
482	4-EtO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> Ph	441	2.97	503	2,5-di-MePh	383	3.00
483	4-NCCH <sub>2</sub> Ph	394	2.67	504	2-Me-5-O <sub>2</sub> NPh	414	3.05
484	4-HexPh	439	3.72	505	2-HO-5-tPenPh	441	3.30
485	4-secBuPh	411	3.42	506	3,4-di-ClPh	424	3.51
486	4-PhOPh	447	3.33	507	3-HO-4-O <sub>2</sub> NPh	416	2.95
487	4-BzPh	459	3.29	508	3-F-4-MePh	387	3.21
488		517	2.58	509		456	2.08
489		440	2.61	510	4-F-3-O <sub>2</sub> NPh	418	3.13
490		438	2.30	511	3-Cl-4-HOPh	405	2.63
491	4-cHexPh	437	3.61	512	3,5-di-F <sub>3</sub> CPh	491	3.70
492		502	3.82	513	3,5-diMeOPh	415	2.96
493		422	2.75	514		405	3.00
494	2,3-di-FPh	391	3.15	515		421	2.83
495	3-HO-2-MePh	385	2.46	516		421	2.63
496	2,4-di-ClPh	424	3.58	517		421	2.70
497	4-HO-2-O <sub>2</sub> NPh	416	2.83	518		484	2.45
498		429	2.83	519		484	3.40
499	3-Cl-5-MePh	403	3.19	520		421	3.10
500	4-HO-2-MePh	385	2.43	521		421	3.13
501		493	3.65	522		421	2.85

【表21】  
(表20の続き)

Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	MASS	HPLC rt(min)
523		406	3.24	540		474	3.20
524		422	2.18	541		346	2.83
525		426	2.98	542		360	2.41
526		394	2.53	543		402	2.70
527		395	2.64	544		419	3.39
528		413	3.43	545		459	3.72
529		396	2.57	546		487	4.01
530		399	2.78	547		362	2.49
531		413	2.73	548		395	2.83
532		427	2.83	549		363	2.40
533		395	3.17	550		423	2.69
534		409	3.15	551		417	3.27
535		443	3.42	552		345	2.36
536		488	3.43	553		370	2.86
537		443	3.49	554		427	2.98
538		522	3.82	555		411	2.86
539		472	3.26				

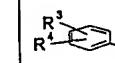
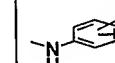
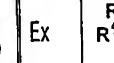
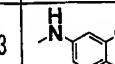
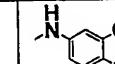
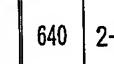
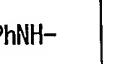
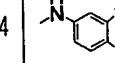
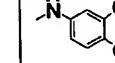
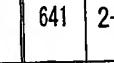
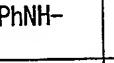
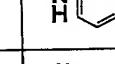
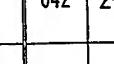
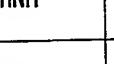
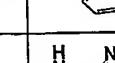
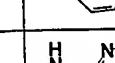
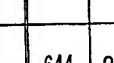
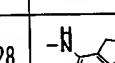
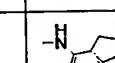
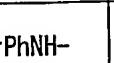
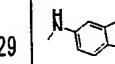
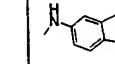
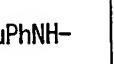
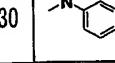
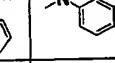
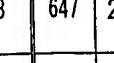
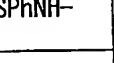
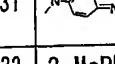
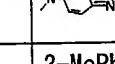
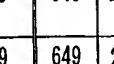
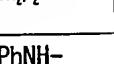
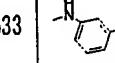
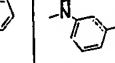
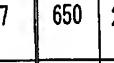
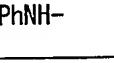
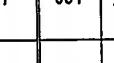
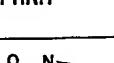
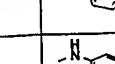
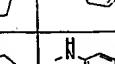
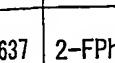
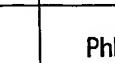
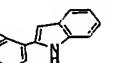
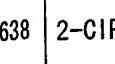
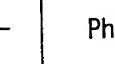
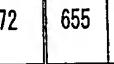
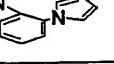
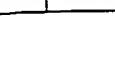
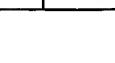
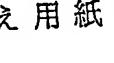
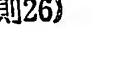
【表22】

Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MASS	HPLC rt(min)	Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MASS	HPLC rt(min)
556		H	356	2.42	570	3-MePh	H	369	3.10
557		H	442	2.91	571	3-MeSO <sub>2</sub> Ph	H	433	2.79
558		H	372	2.51	572		H	471	2.52
559		H	462	2.79	573	4-MeSO <sub>2</sub> Ph	H	433	2.80
560		H	356	2.35	574		H	424	2.86
561		H	386	2.76	575		H	452	2.91
562		H	356	2.41	576		H	504	2.96
563		H	357	2.28	577		H	502	3.68
564		H	386	2.33	578		H	500	1.82
565		H	406	2.93	579		H	452	2.99
566		H	460	2.69	580		H	487	3.07
567		H	461	2.57	581		H	487	3.10
568	3-MePh	Me	383	3.19	582		H	466	3.09
569		H	381	3.56	583		H	501	2.08

【表23】

Ex			MASS	HPLC rt(min)	Ex			MASS	HPLC rt(min)
584	2-FPhNH-	2-FPhNH-	357	2.68	604	4-PrPhNH-	4-PrPhNH-	405	3.32
585	2-EtPhNH-	2-EtPhNH-	377	2.85	605	4-iPrPhNH-	4-iPrPhNH-	405	3.25
586	2-PrPhNH-	2-PrPhNH-	405	3.06	606	4-tBuPhNH-	4-tBuPhNH-	433	3.43
587	2-MeSPhNH-	2-MeSPhNH-	413	2.88	607	4-Me <sub>2</sub> NPhNH-	4-Me <sub>2</sub> NPhNH-	407	1.45
588	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PhNH	2-HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PhNH	409	2.13	608	4-Et <sub>2</sub> NPhNH-	4-Et <sub>2</sub> NPhNH-	463	1.58
589	2-PhPhH	2-PhPhH	473	3.1	609	4-MeSPhNH-	4-MeSPhNH-	413	2.9
590			451	2.88	610	4-PhOPhNH-	4-PhOPhNH-	505	3.31
591			491	2.84	611			491	2.18
592	3-FPhNH-	3-FPhNH-	357	2.84	612			487	1.59
593	3-BrPhNH-	3-BrPhNH-	479	2.84	613	4-cHexPhNH-	4-cHexPhNH-	485	3.71
594	3-MeOPhNH-	3-MeOPhNH-	381	2.61	614	2,5-diMePhNH-	2,5-diMePhNH-	377	2.9
595	3-MeSPhNH-	3-MeSPhNH-	413	2.93	615	3,4-diMeOPhNH	3,4-diMeOPhNH	441	2.16
596	3-AcPhNH-	3-AcPhNH-	405	2.41	616	3-F-4-MePhNH-	3-F-4-MePhNH-	385	3.1
597	3-PhOPh	3-PhOPh	505	3.47	617	3,5-diMeOPhNH	3,5-diMeOPhNH	441	2.68
598	3-BzPhNH-	3-BzPhNH-	529	3.22	618			421	2.86
599	3-BzIOPhNH-	3-BzIOPhNH-	533	3.38	619			423	1.76
600	4-FPhNH-	4-FPhNH-	357	2.62	620			463	2.68
601	4-CIPhNH-	4-CIPhNH-	389	3.15	621			399	2.26
602	4-BrPhNH-	4-BrPhNH-	479	3.26	622			409	2.37
603	4-MeOPhNH-	4-MeOPhNH-	381	2.42					

【表 24】  
(表 23 の続き)

Ex			MASS	HPLC rt(min)	Ex			MASS	HPLC rt(min)
623			437	2.35	640			366	2.88
624			465	2.48	641			351	2.54
625			401	3.11	642			335	2.54
626			429	3.12	643			349	2.66
627			405	3.42	644			363	2.83
628			497	3.5	645			363	2.8
629			497	3.61	646			377	2.86
630			555	3.38	647			367	2.62
631			615	3.83	648			365	2.31
632	3-MePhNH-	3-MePhNH-	349	2.89	649			363	2.69
633			553	1.87	650			397	2.83
634			619	2.57	651			425	2.91
635			458	3.11	652			426	2.41
636			515	2.37	653			413	2.99
637	2-FPhNH-	PhNH-	339	2.54	654			436	2.85
638	2-ClPhNH-	PhNH-	355	2.72	655			386	2.72
639	2-BrPhNH-	PhNH-	399	2.74					

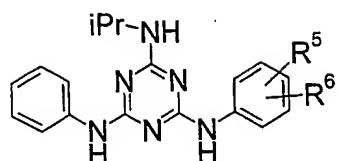
【表25】

Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
656		406	2.68	677		366	2.82
657		404	2.8	678		400	2.04
658	3-FPhNH-	339	2.68	679	4-PrPhNH-	363	3
659	3-ClPhNH-	355	2.85	680	4-iPrPhNH-	363	2.97
660	3-BrPhNH-	399	2.9	681	4-tBuPhNH-	377	3.07
661	3-MeOPhNH-	351	2.54	682	4-Me,NPhNH-	364	1.94
662	3-MeSPhNH-	367	2.74	683	4-Et,NPhNH-	392	1.96
663	3-NO <sub>2</sub> PhNH-	366	2.7	684	4-MeSPhNH-	367	2.72
664	3-AcPhNH-	363	2.44	685	4-H <sub>2</sub> NCOPhNH-	364	2.07
665	3-CNPhNH-	345	2.5	686	4-CNPhNH-	346	2.59
666	3-CF <sub>3</sub> PhNH-	389	2.98	687	4-AcNHPPhNH-	378	2.16
667	3-H <sub>2</sub> NCOPhNH-	364	2.08	688	4-CNCH <sub>2</sub> PhNH-	360	2.29
668	3-PhOPhNH-	413	3.05	689	4-PhOPhNH-	413	3.02
669	3-BzPhNH-	425	2.86	690	4-BzPhNH-	425	2.95
670	3-Bz10PhNH-	427	3.03	691		483	2.17
671	4-FPhNH-	339	2.59	692		406	2.34
672	4-ClPhNH-	355	2.83	693		404	1.95
673	4-BrPhNH-	399	2.89	694	4-chHexPhNH-	403	3.3
674	4-MeOPhNH-	351	2.47	695		468	3.47
675	4-CF <sub>3</sub> PhNH-	389	3.05	696		388	2.33
676	4-AcPhNH-	363	2.5				

【表26】

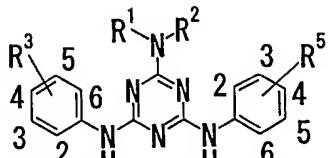
Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
697		357	2.71	712		372	1.96
698	1, 2-diClPhNH-	389	3.06	713		372	2.06
699	1, 4-diClPhNH-	389	3.15	714		372	2.78
700	4-Cl-2-MePhNH-	369	2.81	715		372	1.85
701	4-CN-2-EtPhNH-	374	2.69	716		392	2.59
702	2-Bz-4-ClPhNH-	459	3.25	717		360	2.38
703	4-Et <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -2-MeOPhNH-	486	2.76	718		361	2.18
704	2, 5-diMePhNH-	349	2.69	719		361	2.29
705	2-Cl-5-MePhNH-	369	2.92	720		379	2.95
706	3, 4-diMeOPhNH-	381	2.33	721		362	2.17
707	3, 4-diClPhNH-	389	3.15	722		365	2.45
708	3-F-4-MePhNH-	353	2.83	723		379	2.42
709	3, 5-diCF <sub>3</sub> PhNH-	457	3.54	724		393	2.49
710	3, 5-diMeOPhNH-	381	2.6	725		361	2.86
711		371	2.68	726		375	2.85

【表27】

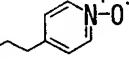
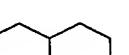
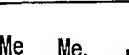
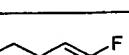
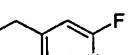
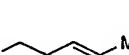
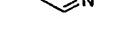


Ex		MASS	HPLC rt(min)	Ex		MASS	HPLC rt(min)
727		390	2.44	734		335	2.61
728		451	3.31	735		437	2.02
729		409	2.98	736		390	2.57
730		409	3.06	737		418	2.37
731		438	2.96	738		434	2.18
732		440	2.67	739		470	2.41
733		468	3.16				

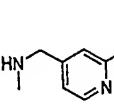
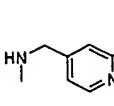
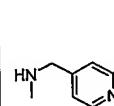
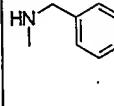
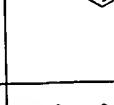
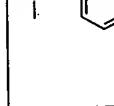
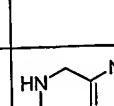
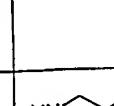
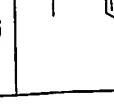
【表28】



(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

Ex	$R^1-N-R^2$	$R^3$	$R^5$	塩/付着 溶媒	DATA
740		H	H	2HCl 0.4H <sub>2</sub> O	m. p. : 161-162 <sup>1</sup> H-NMR: 3.00-3.20 (2H, m), 3.60-3.80 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (4H, m), 7.55-7.90 (6H, m), 8.35-9.00 (3H, m), 10.45-11.00 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
741		H	H	HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m. p. : 191-193 <sup>1</sup> H-NMR: 1.15-1.30 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 7.08-7.22 (2H, m), 7.28-7.44 (4H, m), 7.50-7.85 (4H, m), 8.87 (1H, brs), 10.00-11.05 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
742		H	H	HCl	m. p. : 112-113 <sup>1</sup> H-NMR: 1.06 (6H, s), 1.20 (3H, d, J=6.3Hz), 1.27-1.65 (6H, m), 3.95-4.25 (1H, m), 7.10-7.21 (2H, m), 7.30-7.48 (4H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.79 (1H, s), 10.20-11.25 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
743		4-F	4-F	HCl	m. p. : 191-192 <sup>1</sup> H-NMR: 4.62 (2H, brs), 7.00-7.38 (6H, m), 7.40-7.80 (4H, m), 8.25 (1H, d, J=4.8Hz), 8.82 (1H, brs), 9.95-10.40 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
744		H	4-F	HCl	m. p. : 175-177 <sup>1</sup> H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.00-7.40 (7H, m), 7.42-7.80 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, brs), 9.84-10.44 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
745		H	4-F	2HCl 1H <sub>2</sub> O 0.2AcOEt	m. p. : 175-177 <sup>1</sup> H-NMR: 2.74 (3H, s), 4.76 (2H, brs), 6.96-7.15 (2H, m), 7.15-7.29 (2H, m), 7.36 (1H, t, J=7.9Hz), 7.47 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.83 (1H, d, J=6.0Hz), 7.88 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=6.0Hz), 8.90 (1H, brs), 10.07 (1H, brs), 10.31 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
746		H	4-F	2HCl 1H <sub>2</sub> O 0.1AcOEt	m. p. : 188-190 <sup>1</sup> H-NMR: 4.81 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 6.97-7.16 (2H, m), 7.16-7.30 (2H, m), 7.31-7.40 (1H, m), 7.45 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.90 (1H, d, J=5.9Hz), 8.00 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.9Hz), 9.06 (1H, brs), 10.19 (1H, brs), 10.49 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
747		H	4-F	2.1HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 164-199 <sup>1</sup> H-NMR: 4.55 (2H, brs), 6.85 (1H, d, J=6.9Hz), 6.93 (1H, s), 6.98-7.15 (2H, m), 7.15-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.53 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 7.95 (1H, d, J=6.9Hz), 8.14 (2H, brs), 8.80 (1H, brs), 10.09 (1H, brs), 10.30 (1H, brs), 13.91 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表29】  
(表28の続き)

748		H	4-F	1.9HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. :153-155 <sup>1</sup> H-NMR: 2.95 (3H, d, J=4.4Hz), 4.55 (2H, brs), 6.84 (1H, d, J=6.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.92-7.13 (3H, m), 7.13-7.22 (1H, m), 7.22-7.29 (1H, m), 7.29-7.38 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.99 (1H, d, J=6.8Hz), 8.65 (1H, brs), 8.99 (1H, brs), 9.95 (1H, brs), 10.11 (1H, brs), 13.60 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
749		H	4-F	1.9HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. :149-151 <sup>1</sup> H-NMR: 1.18 (3H, t, J=7.3Hz), 3.28-3.46 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 6.83 (1H, d, J=6.3Hz), 6.90-7.13 (3H, m), 7.13-7.29 (2H, m), 7.29-7.39 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.87 (1H, d, J=6.3Hz), 8.56 (1H, brs), 8.90 (1H, brs), 9.89 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 13.59 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
750		H	4-F	2HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. :149-150 <sup>1</sup> H-NMR: 0.92 (3H, t, J=7.4Hz), 1.50-1.66 (2H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 4.54 (2H, brs), 6.82 (1H, d, J=6.9Hz), 6.94-7.14 (3H, m), 7.14-7.29 (2H, m), 7.29-7.40 (1H, m), 7.56 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 7.82-7.92 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 8.94 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 10.07 (1H, brs), 13.62 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
751		H	4-F	1.9HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. :155-157 <sup>1</sup> H-NMR: 1.31 (3H, t, J=6.8Hz), 4.31 (2H, q, J=6.8Hz), 4.59 (2H, brs), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=5.2Hz), 7.07-7.33 (4H, m), 7.33-7.43 (1H, m), 7.50 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.14 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.83 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
752		H	4-F	1.9HCl 1.1H <sub>2</sub> O	m. p. :145-147 <sup>1</sup> H-NMR: 3.87 (3H, s), 4.58 (2H, brs), 6.89 (1H, brs), 6.97-7.34 (5H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.50 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.16 (1H, d, J=5.4Hz), 9.32 (1H, brs), 10.50 (1H, brs), 10.86 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
753		H	4-F	free 0.1H <sub>2</sub> O	m. p. :134-136 <sup>1</sup> H-NMR: 3.82 (3H, s), 4.44 (2H, d, J=6.3Hz), 6.79 (1H, d, J=6.9Hz), 6.94 (1H, t, J=7.4Hz), 7.03-7.18 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.60 (1H, brs), 7.66-7.87 (6H, m), 8.16 (1H, s), 8.98-9.26 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
754		H	4-F	1.8HCl 0.4H <sub>2</sub> O	m. p. :112-114 <sup>1</sup> H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.00-7.33 (4H, m), 7.33-7.90 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J=7.8Hz, 15.6Hz), 9.36 (1H, brs), 10.52 (1H, brs), 10.97 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
755		H	4-F	2HCl H <sub>2</sub> O	m. p. :139-140 <sup>1</sup> H-NMR: 2.80 (3H, s), 4.96 (2H, d, J=4.9Hz), 6.97-7.24 (3H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.41-7.60 (2H, m), 7.60-7.88 (4H, m), 8.36 (1H, t, J=6.5Hz), 8.89 (1H, brs), 10.19 (1H, brs), 10.45 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
756		H	4-F	2HCl H <sub>2</sub> O 0.3AcOEt	m. p. :147-148 <sup>1</sup> H-NMR: 2.56 (3H, s), 4.90 (2H, d, J=5.4Hz), 6.79-7.30 (4H, m), 7.30-7.41 (1H, m), 7.41-7.81 (5H, m), 7.85 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.8Hz), 8.89 (1H, brs), 10.25 (1H, brs), 10.46 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表30】  
(表29の続き)

757		H	4-F	1.95HCl	m. p. : 146-148 <sup>1</sup> H-NMR: 4.79 (2H, s), 4.81 (2H, s), 6.90-7.28 (4H, m), 7.28-7.39 (1H, m), 7.40-7.80 (6H, m), 8.15-8.33 (1H, m), 7.95 (1H, brs), 8.48 (1H, brs), 9.85 (1H, brs), 9.98 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
758		H	4-F	2HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 160-162 <sup>1</sup> H-NMR: 1.45 (9H, s), 4.57 (2H, brs), 6.96-7.32 (6H, m), 7.32-7.57 (3H, m), 7.67 (2H, d, J=7.8Hz), 7.80 (1H, t, J=7.5Hz), 9.18 (1H, brs), 9.94 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.86 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
759		H	4-F	1.9HCl 0.9H <sub>2</sub> O 0.1AcOEt	m. p. : 120-122 <sup>1</sup> H-NMR: 3.87 (3H, s), 4.60 (2H, brs), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 6.90-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, t, J=7.4Hz), 7.50 (2H, brs), 7.61-7.80 (3H, m), 9.34 (1H, brs), 10.59 (1H, brs), 11.00 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
760		H	4-F	2.4HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 152-154 <sup>1</sup> H-NMR: 1.33 (2H, d, J=6.3Hz), 4.60 (2H, brs), 5.23 (1H, hept, J=6.3Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3Hz), 6.95 (1H, d, J=6.9Hz), 7.01-7.33 (4H, m), 7.33-7.58 (3H, m), 7.58-7.80 (3H, m), 9.22 (1H, brs), 10.53 (1H, brs), 10.87 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
761		H	4-F	2HCl 0.3H <sub>2</sub> O 0.1AcOEt	m. p. : 161-163 <sup>1</sup> H-NMR: 4.79 (2H, brs), 7.00-7.45 (6H, m), 7.48 (2H, brs), 7.71 (2H, brs), 8.86 (2H, d, J=4.9Hz), 9.54 (1H, brs), 10.57 (1H, brs), 11.17 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
762		H	4-F	1.95HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 158-160 <sup>1</sup> H-NMR: 4.57 (2H, brs), 6.97 (1H, d, J=6.4Hz), 7.01-7.32 (4H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.71 (2H, brs), 7.95 (2H, brs), 8.41 (1H, d, J=6.4Hz), 8.53 (2H, brs), 8.84 (1H, brs), 10.13 (1H, brs), 10.40 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
763		H	4-F	HCl	m. p. : 140-141 <sup>1</sup> H-NMR: 4.49 (2H, s), 4.58 (2H, brs), 7.04-7.27 (5H, m), 7.27-7.42 (4H, m), 7.59 (2H, brs), 7.66 (2H, brs), 9.00 (1H, brs), 10.30 (1H, brs), 10.52 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
764		H	4-F	HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 144-148 <sup>1</sup> H-NMR: 4.57 (2H, brs), 6.26-6.48 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.80 (5H, m), 8.79 (1H, brs), 9.95-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
765		H	4-F	1.9HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 124-125 <sup>1</sup> H-NMR: 4.74 (2H, brs), 7.04-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.45-8.00 (5H, m), 9.17 (1H, s), 9.40 (1H, brs), 10.64 (1H, brs), 11.06 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
766		H	4-F	2HCl	m. p. : 122-123 <sup>1</sup> H-NMR: 4.86 (2H, brs), 7.00-7.17 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.32-7.42 (1H, m), 7.57 (2H, brs), 7.62-7.76 (3H, m), 7.80 (1H, d, J=3.4Hz), 9.02 (1H, brs), 10.20 (1H, brs), 10.39 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
767		H	4-F	free	m. p. : 214-215 <sup>1</sup> H-NMR: 3.69 (3H, s), 4.69 (2H, d, J=6.4Hz), 5.35 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=8.5Hz), 6.90-6.98 (1H, m), 6.98-7.13 (3H, m), 7.18 (2H, d, J=8.5Hz), 7.77 (2H, brs), 7.87 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.13 (1H, s) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表31】  
(表30の続き)

768		H	4-F	HCl	m. p. : 209-211 <sup>1</sup> H-NMR: 4.86 (2H, brs), 6.95-7.17 (3H, m), 7.17-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.49 (2H, brs), 7.69 (2H, brs), 8.76 (1H, brs), 10.15 (1H, brs), 10.36 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
769		H	4-F	1.8HCl 0.4H <sub>2</sub> O	m. p. : 212-214 <sup>1</sup> H-NMR: 4.99 (2H, brs), 6.92-7.33 (4H, m), 7.33-7.47 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.69 (2H, brs), 8.01 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H, d, J=7.9Hz), 9.38 (1H, brs), 10.38 (1H, brs), 10.68 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
770		H	4-F	HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 160-162 <sup>1</sup> H-NMR: 4.35 (2H, d, J=4.9Hz), 7.02-7.10 (1H, m), 7.16 (2H, t, J=7.8Hz), 7.32 (2H, t, J=7.8Hz), 7.72 (4H, brs), 8.28 (1H, brs), 9.93 (2H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
771		H	4-F	HCl	m. p. : 179-181 <sup>1</sup> H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.40-3.60 (4H, m), 7.10-7.25 (3H, m), 7.26-7.42 (2H, m), 7.50-7.84 (4H, m), 8.60 (1H, brs), 10.15-11.00 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
772		H	4-F	1.3HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m. p. : 160-162 <sup>1</sup> H-NMR: 3.56 (2H, s), 3.77-3.90 (2H, m), 3.90-4.05 (2H, m), 5.06 (1H, s), 7.07-7.27 (3H, m), 7.27-7.44 (2H, m), 7.64 (4H, brs), 8.73 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
773		H	4-F	HCl	m. p. : 209-211 <sup>1</sup> H-NMR: 3.38-3.48 (2H, m), 3.58 (2H, t, J=5.4Hz), 4.16 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.48-7.80 (4H, m), 8.45 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
774		H	4-F	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m. p. : 188-189 <sup>1</sup> H-NMR: 1.65-1.80 (2H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 4.15 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.57 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
775		H	4-F	HCl	m. p. : 185-186 <sup>1</sup> H-NMR: 1.43-1.53 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 4.04 (1H, brs), 7.05-7.26 (3H, m), 7.27-7.42 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 9.95-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
776		H	4-F	HCl	m. p. : 178-180 <sup>1</sup> H-NMR: 1.34-1.50 (4H, m), 1.53-1.60 (2H, m), 3.30-3.42 (4H, m), 4.00 (1H, brs), 7.07-7.24 (3H, m), 7.33-7.40 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.58 (1H, brs), 10.05-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
777		H	4-F	HCl	m. p. : 141-142 <sup>1</sup> H-NMR: 3.43-3.60 (8H, m), 3.92 (1H, brs), 7.05-7.25 (3H, m), 7.27-7.43 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.37 (1H, brs), 9.95-10.60 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
778		H	4-F	HCl	m. p. : 192-194 <sup>1</sup> H-NMR: 1.17 (3H, d, J=6.9Hz), 3.47 (2H, d, J=5.4Hz), 4.07 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.56 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.84 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
779		H	4-F	HCl	m. p. : 193-195 <sup>1</sup> H-NMR: 1.17 (3H, d, J=6.9Hz), 3.47 (2H, d, J=5.4Hz), 4.07 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.53 (1H, brs), 10.43 (1H, brs), 10.80 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表32】  
(表31の続き)

780		H	4-F	HCl	m. p. : 199-201 <sup>1</sup> H-NMR: 0.92 (3H, d, J=7.2Hz), 1.42-1.58 (1H, m), 1.58-1.74 (1H, m), 3.50 (2H, d, J=5.4Hz), 3.91 (1H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.58 (1H, brs), 10.46 (1H, brs), 10.88 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
781		H	4-F	HCl	m. p. : 199-201 <sup>1</sup> H-NMR: 0.92 (3H, d, J=6.8Hz), 1.41-1.58 (1H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 3.50 (2H, d, J=4.9Hz), 3.91 (1H, brs), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.47 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.50 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
782		H	4-F	HCl	m. p. : 205-207 <sup>1</sup> H-NMR: 0.95 (6H, d, J=6.3Hz), 1.87-2.04 (1H, m), 3.45-3.64 (2H, m), 3.87 (1H, brs), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.45 (2H, m), 7.67 (4H, brs), 8.68 (1H, brs), 10.47 (1H, brs), 11.03 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
783		H	4-F	HCl	m. p. : 185-186 <sup>1</sup> H-NMR: 0.91 (6H, d, J=6.3Hz), 1.33-1.54 (2H, m), 1.57-1.73 (1H, m), 3.38-3.55 (2H, m), 4.10 (1H, brs), 7.07-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.53 (1H, brs), 10.40 (1H, brs), 10.85 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
784		H	4-F	HCl	m. p. : 161-162 <sup>1</sup> H-NMR: 1.70-1.83 (1H, m), 1.83-1.95 (1H, m), 2.04 (3H, s), 2.45-2.62 (2H, m), 3.51 (2H, d, J=4.4Hz), 4.10 (1H, brs), 7.05-7.27 (3H, m), 7.27-7.44 (2H, m), 7.66 (4H, brs), 8.44 (1H, brs), 10.31 (1H, brs), 10.64 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
785		H	4-F	HCl	m. p. : 173-174 <sup>1</sup> H-NMR: 3.70 (2H, d, J=5.8Hz), 5.06 (1H, brs), 7.04-7.19 (2H, m), 7.19-7.33 (3H, m), 7.33-7.45 (5H, m), 7.51 (2H, brs), 7.67 (2H, brs), 8.92 (1H, brs), 10.18 (1H, brs), 10.50 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
786		H	4-F	HCl	m. p. : 174-175 <sup>1</sup> H-NMR: 3.71 (2H, d, J=4.9Hz), 5.05 (1H, brs), 7.06-7.20 (2H, m), 7.20-7.34 (3H, m), 7.34-7.46 (5H, m), 7.50 (2H, brs), 7.68 (2H, brs), 9.18 (1H, brs), 10.34 (1H, brs), 10.79 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
787		H	4-F	HCl	m. p. : 179-181 <sup>1</sup> H-NMR: 1.81-1.95 (1H, m), 1.96-2.09 (1H, m), 3.36-3.53 (2H, m), 5.16 (1H, brs), 7.04-7.38 (5H, m), 7.38-7.45 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=5.8Hz), 7.66 (2H, brs), 9.13 (1H, brs), 10.24 (1H, brs), 10.58 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
788		H	4-F	HCl	m. p. : 154-156 <sup>1</sup> H-NMR: 2.80-2.97 (1H, m), 3.04 (1H, dd, J=8.8, 16.1Hz), 3.58 (3H, s), 5.49 (1H, brs), 7.04-7.24 (3H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 7.43 (2H, s), 7.58 (2H, d, J=5.8Hz), 7.67 (2H, brs), 8.92 (1H, brs), 10.14 (1H, brs), 10.35 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

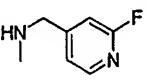
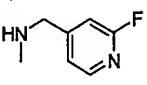
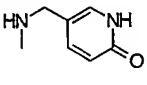
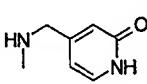
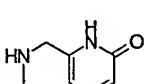
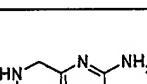
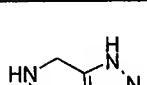
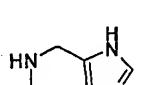
【表33】  
(表32の続き)

789	MeONH-	H	4-F	HCl 0.8H <sub>2</sub> O	m. p. : 140-141 <sup>1</sup> H-NMR: 3.78 (3H, s), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.67 (4H, brs), 10.53 (2H, brs), 11.79 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
790	EtONH-	H	4-F	HCl 0.3H <sub>2</sub> O 0.1AcOEt	m. p. : 141-143 <sup>1</sup> H-NMR: 1.32 (3H, t, J=6.9Hz), 4.01 (2H, q, J=6.9Hz), 7.06-7.26 (3H, m), 7.29-7.44 (2H, m), 7.68 (4H, brs), 10.34 (2H, brs), 11.98 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
791	Me <sub>2</sub> NNH-	H	4-F	HCl	m. p. : 154-156 <sup>1</sup> H-NMR: 2.64 (6H, s), 7.10-7.30 (3H, m), 7.30-7.46 (2H, m), 7.52 (2H, brs), 7.72 (2H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.97 (1H, brs), 11.88 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
792	BuNNNH-	H	4-F	HCl	m. p. : 208-209 <sup>1</sup> H-NMR: 0.91 (3H, brs), 1.23-1.40 (2H, m), 1.60-1.77 (2H, m), 3.76 (2H, brs), 7.05-7.27 (3H, m), 7.27-7.45 (2H, m), 7.45-7.90 (5H, m), 9.99-11.20 (3H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
793	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NNH-	H	4-F	2.5HCl 0.6H <sub>2</sub> O	m. p. : 208-209 <sup>1</sup> H-NMR: 3.74 (1H, t, J=5.4Hz), 3.86 (4H, brs), 7.05-7.28 (3H, m), 7.28-7.45 (2H, m), 7.45-7.90 (5H, m), 10.37 (2H, brs), 10.99 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
794		H	4-F	2HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 184-187 <sup>1</sup> H-NMR: 1.10-1.25 (9H, m), 1.50-1.80 (4H, m), 2.90-3.15 (6H, m), 4.02-4.08 (1H, m), 7.05-7.25 (3H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.50-7.80 (4H, m), 8.59 (1H, brs), 10.05-10.80 (2H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
795		4-Me	4-F	HCl	m. p. : 201-204 <sup>1</sup> H-NMR: 2.20-2.35 (3H, m), 4.62 (2H, brs), 5.56 (1H, brs), 6.95-7.80 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.86 (1H, brs), 9.80-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
796		4-MeO	4-F	HCl	m. p. : 212-214 <sup>1</sup> H-NMR: 3.70-3.77 (3H, m), 4.50-4.75 (3H, m), 6.70-6.98 (2H, m), 7.02-7.78 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.73 (1H, brs), 9.86-10.38 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
797		4-Cl	4-F	HCl	m. p. : 214-215 <sup>1</sup> H-NMR: 4.10 (1H, brs), 4.61 (2H, brs), 6.98-7.42 (6H, m), 7.43-7.85 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 8.49 (1H, brs), 9.60-10.50 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
798		4-CF <sub>3</sub>	4-F	HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m. p. : 210-213 <sup>1</sup> H-NMR: 4.45-5.10 (3H, m), 6.80-7.24 (3H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.45-7.85 (5H, m), 7.90-8.05 (1H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.45-8.72 (1H, m), 9.70-10.50 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
799		3-F	4-F	HCl	m. p. : 213-215 <sup>1</sup> H-NMR: 4.17 (1H, brs), 4.55-4.70 (2H, m), 6.75-6.90 (1H, m), 7.00-7.90 (9H, m), 8.16-8.22 (1H, m), 8.44 (1H, brs), 9.55-10.20 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
800		3-Me	4-F	HCl	m. p. : 195-197 <sup>1</sup> H-NMR: 2.10-2.35 (3H, m), 4.64 (2H, brs), 5.76 (1H, brs), 6.80-7.00 (1H, m), 7.01-7.80 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.87 (1H, brs), 9.90-10.65 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
801		3-MeO	4-F	HCl	m. p. : 174-175 <sup>1</sup> H-NMR: 3.60-3.80 (3H, m), 4.50-4.74 (2H, m), 5.81 (1H, brs), 6.57-6.78 (1H, m), 7.00-7.80 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=3.9Hz), 8.89 (1H, brs), 9.90-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>

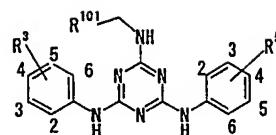
【表34】  
(表33の続き)

802		H	4-Cl	HCl	m.p.: 179-181 <sup>1</sup> H-NMR: 4.64 (2H, brs), 6.95-7.42 (7H, m), 7.45-7.85 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.40-8.90 (1H, m), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
803		H	4-Cl	HCl	m.p.: 187-188 <sup>1</sup> H-NMR: 4.58 (2H, brs), 6.30-6.50 (2H, m), 7.10-7.18 (1H, m), 7.30-7.44 (4H, m), 7.52-7.80 (5H, m), 8.95 (1H, brs), 10.10-10.80 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
804		H	4-Me	HCl 0.2H <sub>2</sub> O	m.p.: 176-177 <sup>1</sup> H-NMR: 1.95 (2H, d, J=17), 4.62 (2H, brs), 6.98-7.78 (11H, m), 7.42-7.80 (4H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.79 (1H, brs), 9.85-10.50 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
805		H	4-Me	HCl	m.p.: 173-174 <sup>1</sup> H-NMR: 2.29 (3H, d, J=4.3Hz), 4.58 (2H, brs), 6.25-6.55 (2H, m), 7.05-7.20 (3H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 7.43-7.75 (5H, m), 9.11 (1H, brs), 10.20-11.00 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
806		H	4-MeO	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m.p.: 176-177 <sup>1</sup> H-NMR: 3.75 (3H, d, J=12.7), 4.64 (2H, brs), 6.70-7.00 (2H, m), 7.02-7.78 (9H, m), 8.21 (1H, d, J=5.3Hz), 9.08 (1H, brs), 9.95-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
807		H	4-MeO	HCl	m.p.: 145-148 <sup>1</sup> H-NMR: 3.76 (3H, d, J=2.5Hz), 4.58 (2H, brs), 6.20-6.54 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.05-7.18 (1H, m), 7.25-7.42 (2H, m), 7.43-7.75 (5H, m), 9.05 (1H, brs), 10.05-10.85 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
808	MeO(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH-	H	4-MeO	1.4HCl	m.p.: 169-170 <sup>1</sup> H-NMR: 3.29 (3H, s), 3.45-3.63 (4H, m), 3.73-3.80 (3H, m), 6.85-7.03 (2H, m), 7.05-7.22 (1H, m), 7.25-7.80 (6H, m), 8.83 (1H, brs), 10.15-11.20 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
809		H	4-CF <sub>3</sub>	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m.p.: 178-180 <sup>1</sup> H-NMR: 4.64 (2H, brs), 6.98-7.42 (5H, m), 7.45-8.04 (7H, m), 8.21 (1H, d, J=5.4Hz), 8.46-8.75 (1H, m), 9.73-10.40 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
810		H	4-CF <sub>3</sub>	HCl	m.p.: 157-159 <sup>1</sup> H-NMR: 4.59 (2H, brs), 6.32-6.46 (2H, m), 7.05-7.16 (1H, m), 7.30-7.40 (2H, m), 7.60-7.75 (5H, m), 7.88-8.04 (2H, m), 8.60-9.00 (1H, m), 10.05-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
811		H	3-F	HCl	m.p.: 204-206 <sup>1</sup> H-NMR: 4.54-4.70 (2H, m), 5.95 (1H, brs), 6.76-6.92 (1H, m), 6.98-7.95 (10H, m), 8.15-8.25 (1H, m), 8.60 (1H, brs), 9.70-10.40 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
812		H	3-Me	HCl 0.1H <sub>2</sub> O	m.p.: 184-185 <sup>1</sup> H-NMR: 2.15-2.35 (3H, m), 4.65 (2H, brs), 6.85-7.00 (2H, m), 7.03-7.80 (9H, m), 8.22 (1H, d, J=4.8Hz), 8.99 (1H, brs), 10.05-10.70 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
813		H	3-Me	HCl	m.p.: 144-147 <sup>1</sup> H-NMR: 2.25-2.35 (3H, m), 4.59 (2H, brs), 6.30-6.50 (2H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.75 (7H, m), 8.99 (1H, brs), 10.10-10.75 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表35】  
(表34の続き)

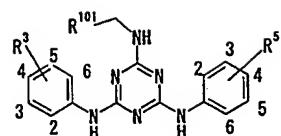
814		H	3, 4-diF	HCl	m. p. : 199-202 <sup>1</sup> H-NMR: 4.54-4.72 (2H, m), 6.18 (1H, brs), 6.95-8.15 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.40-9.00 (1H, m), 9.70-10.50 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
815		H	4-F, 3-Me	HCl	m. p. : 190-191 <sup>1</sup> H-NMR: 2.05-2.30 (3H, m), 4.50-4.70 (2H, m), 6.95-7.75 (10H, m), 8.21 (1H, d, J=4.9Hz), 8.82 (1H, brs), 9.85-10.50 (2H, m) / DMSO-d <sub>6</sub>
816		H	4-F	0.9HCl H <sub>2</sub> O	m. p. : 172-174 <sup>1</sup> H-NMR: 4.39 (2H, brs), 6.61 (1H, d, J=9.3Hz), 7.05-7.29 (3H, m), 7.29-7.44 (2H, m), 7.44-7.89 (7H, m), 9.19 (1H, brs), 10.61 (1H, brs), 10.88 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
817		H	4-F	1.6HCl 1.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 157-158 <sup>1</sup> H-NMR: 4.47 (2H, brs), 6.45 (1H, d, J=6.9Hz), 6.54 (1H, s), 7.04-7.26 (4H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.34-7.44 (1H, m), 7.54 (2H, brs), 7.58 (1H, d, J=6.9Hz), 7.68 (2H, brs), 9.19 (1H, brs), 10.45 (1H, brs), 10.77 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
818		H	4-F	1.6HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 157-158 <sup>1</sup> H-NMR: 4.47 (2H, brs), 6.36 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=8.8Hz), 7.14-7.26 (3H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.34-7.43 (1H, m), 7.43-7.60 (4H, m), 7.68 (2H, brs), 8.99 (1H, brs), 10.41 (1H, brs), 10.74 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
819		H	4-F	2HCl 0.8H <sub>2</sub> O	m. p. : 164-165 <sup>1</sup> H-NMR: 4.60 (2H, d, J=5.4Hz), 6.78 (1H, d, J=6.9Hz), 6.90 (1H, d, J=8.8Hz), 6.95-7.23 (3H, m), 7.23-7.40 (2H, m), 7.57 (2H, brs), 7.70 (2H, brs), 7.82-7.95 (1H, m), 8.19 (2H, brs), 8.55 (1H, brs), 10.11 (2H, brs), 14.24 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
820		H	4-F	free	m. p. : 223-225 <sup>1</sup> H-NMR: 4.74 (2H, brs), 7.00-7.26 (4H, m), 7.26-7.44 (2H, m), 7.54 (2H, brs), 7.68 (3H, brs), 8.79 (1H, s), 8.97 (1H, brs), 10.35 (1H, brs), 10.61 (1H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>
821		H	4-F	2HCl 0.5H <sub>2</sub> O	m. p. : 202-203 <sup>1</sup> H-NMR: 4.63 (2H, brs), 7.03-7.26 (3H, m), 7.26-7.45 (2H, m), 7.62 (5H, brs), 8.96 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 10.51 (2H, brs), 14.65 (2H, brs) / DMSO-d <sub>6</sub>

【表36】

(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
1	3-FPy-2-yl	H	H	27	5-FPy-2-yl	H	4-MeO	53	2-FPy-3-yl	H	4-F
2	3-FPy-2-yl	H	4-F	28	5-FPy-2-yl	4-Me	4-F	54	2-FPy-3-yl	4-F	4-F
3	3-FPy-2-yl	4-F	4-F	29	5-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	55	2-FPy-3-yl	H	4-MeO
4	3-FPy-2-yl	H	4-MeO	30	6-FPy-2-yl	H	H	56	2-FPy-3-yl	4-Me	4-F
5	3-FPy-2-yl	4-Me	4-F	31	6-FPy-2-yl	4-F	4-F	57	2-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
6	3-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	32	6-FPy-2-yl	H	4-MeO	58	4-FPy-3-yl	H	H
7	4-FPy-2-yl	H	H	33	6-FPy-2-yl	4-Me	4-F	59	4-FPy-3-yl	H	4-F
8	4-FPy-2-yl	H	4-F	34	6-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	60	4-FPy-3-yl	4-F	4-F
9	4-FPy-2-yl	4-F	4-F	35	5-FPy-3-yl	H	H	61	4-FPy-3-yl	H	4-MeO
10	4-FPy-2-yl	H	4-MeO	36	5-FPy-3-yl	H	4-F	62	4-FPy-3-yl	4-Me	4-F
11	4-FPy-2-yl	4-Me	4-F	37	5-FPy-3-yl	4-F	4-F	63	4-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
12	4-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	38	5-FPy-3-yl	H	4-MeO	64	6-FPy-3-yl	H	H
13	5-FPy-2-yl	H	H	39	5-FPy-3-yl	4-Me	4-F	65	6-FPy-3-yl	H	4-F
14	5-FPy-2-yl	H	4-F	40	5-FPy-3-yl	4-MeO	4-F	66	6-FPy-3-yl	4-F	4-F
15	5-FPy-2-yl	4-F	4-F	41	2-FPy-3-yl	H	H	67	6-FPy-3-yl	H	4-MeO
16	3-FPy-4-yl	4-F	4-F	42	3-FPy-4-yl	4-MeO	4-F	68	6-FPy-3-yl	4-Me	4-F
17	3-FPy-4-yl	H	MeO	43	3-FPy-4-yl	H	H	69	6-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
18	3-FPy-4-yl	4-Me	4-F	44	3-FPy-4-yl	H	4-F	70	2-FPy-4-yl	H	H
19		H	H	45		H	H	71		4-MeO	4-F
20		4-F	4-F	46		H	4-F	72		H	H
21		H	4-MeO	47		4-F	4-F	73		H	4-F
22		4-Me	4-F	48		H	4-MeO	74		4-F	4-F
23		4-MeO	4-F	49		4-Me	4-F	75		H	4-MeO
24		H	4-MeO	50		H	H	76		4-Me	4-F
25		4-Me	4-F	51		H	4-F	77		4-MeO	4-F
26		4-MeO	4-F	52		4-F	4-F	78		H	H

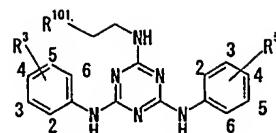
【表37】



(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

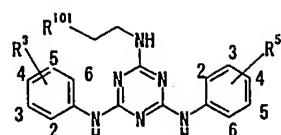
No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
79		H	4-F	90		H	H	101		H	H
80		4-F	4-F	91		H	4-F	102		H	4-F
81		H	4-MeO	92		4-F	4-F	103		4-F	4-F
82		4-Me	4-F	93		H	4-MeO	104		4-Me	4-F
83		4-MeO	4-F	94		4-Me	4-F	105		4-MeO	4-F
84		H	H	95		4-MeO	4-F	106		H	H
85		H	4-F	96		H	H	107		H	4-F
86		F	F	97		4-F	4-F	108		4-F	4-F
87		H	4-MeO	98		H	4-MeO	109		H	4-MeO
88		4-Me	4-F	99		4-Me	4-F	110		4-Me	4-F
89		4-MeO	4-F	100		4-MeO	4-F	111		4-MeO	4-F

【表38】

(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
112	3-FPy-2-yl	H	H	138	5-FPy-2-yl	H	4-MeO	164	2-FPy-3-yl	H	4-F
113	3-FPy-2-yl	H	4-F	139	5-FPy-2-yl	4-Me	4-F	165	2-FPy-3-yl	4-F	4-F
114	3-FPy-2-yl	4-F	4-F	140	5-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	166	2-FPy-3-yl	H	4-MeO
115	3-FPy-2-yl	H	4-MeO	141	6-FPy-2-yl	H	H	167	2-FPy-3-yl	4-Me	4-F
116	3-FPy-2-yl	4-Me	4-F	142	6-FPy-2-yl	4-F	4-F	168	2-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
117	3-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	143	6-FPy-2-yl	H	4-MeO	169	4-FPy-3-yl	H	H
118	4-FPy-2-yl	H	H	144	6-FPy-2-yl	4-Me	4-F	170	4-FPy-3-yl	H	4-F
119	4-FPy-2-yl	H	4-F	145	6-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	171	4-FPy-3-yl	4-F	4-F
120	4-FPy-2-yl	4-F	4-F	146	5-FPy-3-yl	H	H	172	4-FPy-3-yl	H	4-MeO
121	4-FPy-2-yl	H	4-MeO	147	5-FPy-3-yl	H	4-F	173	4-FPy-3-yl	4-Me	4-F
122	4-FPy-2-yl	4-Me	4-F	148	5-FPy-3-yl	4-F	4-F	174	4-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
123	4-FPy-2-yl	4-MeO	4-F	149	5-FPy-3-yl	H	4-MeO	175	6-FPy-3-yl	H	H
124	5-FPy-2-yl	H	H	150	5-FPy-3-yl	4-Me	4-F	176	6-FPy-3-yl	H	4-F
125	5-FPy-2-yl	H	4-F	151	5-FPy-3-yl	4-MeO	4-F	177	6-FPy-3-yl	4-F	4-F
126	5-FPy-2-yl	4-F	4-F	152	2-FPy-3-yl	H	H	178	6-FPy-3-yl	H	4-MeO
127	3-FPy-4-yl	4-F	4-F	153	3-FPy-4-yl	4-MeO	4-F	179	6-FPy-3-yl	4-Me	4-F
128	3-FPy-4-yl	H	MeO	154	3-FPy-4-yl	H	H	180	6-FPy-3-yl	4-MeO	4-F
129	3-FPy-4-yl	4-Me	4-F	155	3-FPy-4-yl	H	4-F	181	2-FPy-4-yl	H	H
130	2-FPy-4-yl	H	H	156	2-FPy-4-yl	4-F	4-F	182	2-FPy-4-yl	4-Me	4-F
131	2-FPy-4-yl	H	4-F	157	2-FPy-4-yl	H	4-MeO	183	2-FPy-4-yl	4-MeO	4-F
132		H	H	158		H	H	184		4-MeO	4-F
133		4-F	4-F	159		H	4-F	185		H	H
134		H	4-MeO	160		4-F	4-F	186		H	4-F
135		4-Me	4-F	161		H	4-MeO	187		4-F	4-F
136		4-MeO	4-F	162		4-Me	4-F	188		H	4-MeO
137		H	4-MeO	163		H	H	189		4-Me	4-F

【表38】

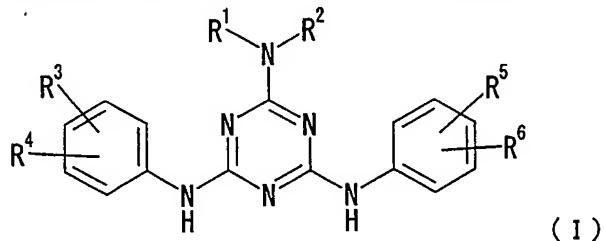


(上記式中の数字2乃至6は基R<sup>3</sup>及びR<sup>5</sup>それぞれの結合位置を示す。)

No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	No	R <sup>101</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
190		4-Me	4-F	203		H	4-F	216		4-MeO	4-F
191		4-MeO	4-F	204		4-F	4-F	217		H	H
192		H	4-F	205		H	H	218		H	H
193		4-F	4-F	206		H	4-F	219		H	4-F
194		H	4-MeO	207		4-F	4-F	220		4-F	4-F
195		4-Me	4-F	208		H	4-MeO	221		4-Me	4-F
196		4-MeO	4-F	209		4-Me	4-F	222		4-MeO	4-F
197		H	H	210		4-MeO	4-F	223		H	H
198		H	4-F	211		H	H	224		H	4-F
199		F	F	212		4-F	4-F	225		4-F	4-F
200		H	4-MeO	213		H	4-MeO	226		H	4-MeO
201		4-Me	4-F	214		4-Me	4-F	227		4-Me	4-F
202		4-MeO	4-F	215		4-MeO	4-F	228		4-MeO	4-F

## 請求の範囲

1. BEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質を有効成分とする抗痴呆薬。
2. BEC1カリウムチャネル阻害作用を有する物質が式(I)に示される2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される塩である抗痴呆薬。



(式中の記号は次の通りである。

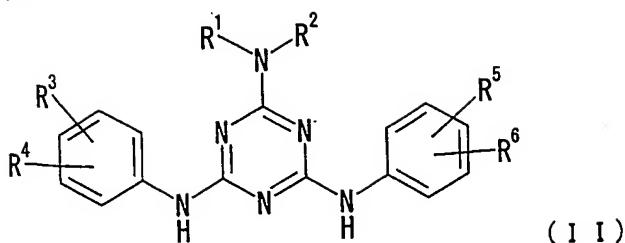
R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>:同一又は異なって、H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H<sub>2</sub>N, OHで置換されていてもよい  
アルキル-NH, (アルキル)<sub>2</sub>N, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環,  
又はR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及び隣接するNと一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ、当該環は  
置換されていてもよい。

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>:同一又は異なって、(i)H, (ii)CN, (iii)NO<sub>2</sub>, (iv)ハロゲン, (v) (1) CN,  
(2) ハロゲン若しくは(3)OHで置換されていてもよい低級アルキル, (vi)シクロアルキル, (vii)低級ア  
ルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,  
(x)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-(R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>:同一又は異なって、(1)H, (2)アリール若しくはR<sup>9</sup>-O-CO-で置換されて  
いてもよい低級アルキル(R<sup>9</sup>: (1)H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),  
(xi)R<sup>10</sup>-T<sup>1</sup>-(R<sup>10</sup>: (1)H, (2)アリール, HO-C<sub>1-10</sub>アルキレン-O-若しくはHOで置換されていてもよい低  
級アルキル, 若しくは(3)アリール, T<sup>1</sup>:0若しくはS), 又は(xii)R<sup>11</sup>-T<sup>2</sup>-(R<sup>11</sup>: (1)OH, (2)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, (3)  
低級アルキル-O-, (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは(6)ヘテロ環(T<sup>2</sup>: CO若しくはSO<sub>2</sub>)),

更にR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及び隣接するC若しくはR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>及び隣接するCと一体となってヘテロ環, 環状炭  
化水素環を形成しヘンゼン環と縮合することができる。)。

3. 式(I)に示される2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される塩  
を有効成分とする配列番号2に記載のBEC1カリウムチャネル阻害剤。
4. 式(II)に示される2,4,6-トリアミノ-1,3,5-トリアゾン誘導体又はその製薬学的に許容される

塩



(式中の記号は次の通りである。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>: 同一又は異なって、H, OH, アルキル-O-, アリール-CO-, H<sub>2</sub>N, OHで置換されていてもよい  
アルキル-NH, (アルキル)<sub>2</sub>N, 置換されていてもよい炭化水素基, 置換されていてもよいヘテロ環,  
又はR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及び隣接するNと一体となって含窒素ヘテロ環を形成することができ、当該環は  
置換されていてもよい。

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>: 同一又は異なって、(i)H, (ii)CN, (iii)NO<sub>2</sub>, (iv)ハロゲン, (v) (1) CN,  
(2) ハロゲン若しくは(3)OHで置換されていてもよい低級アルキル, (vi)シクロアルキル, (vii)低級ア  
ルキルで置換されていてもよいアリール, (ix) 低級アルキルで置換されていてもよいヘテロ環,  
(x) R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-(R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>: 同一又は異なって、(1)H, (2)アリール若しくはR<sup>9</sup>-O-CO-で置換されてい  
てもよい低級アルキル(R<sup>9</sup>: (1)H, 若しくはアリールで置換されていてもよい低級アルキル),  
(xi) R<sup>10</sup>-T<sup>1</sup>-(R<sup>10</sup>: (1)H, (2)アリール, HO-C<sub>1-10</sub>アルキレン-O-若しくはHOで置換されていてもよい低  
級アルキル, 若しくは(3)アリール, T<sup>1</sup>: O若しくはS), 又は(xi i) R<sup>11</sup>-T<sup>2</sup>-(R<sup>11</sup>: (1)OH, (2)R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-, (3)  
低級アルキル-O-, (4)低級アルキル, (5)アリール, 若しくは(6)ヘテロ環(T<sup>2</sup>: CO若しくはSO<sub>2</sub>)),

更にR<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>及び隣接するC若しくはR<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>及び隣接するCと一体となってヘテロ環, 環状炭  
化水素環を形成しベンゼン環と縮合することができる。

但し、上記式(II)中R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が同一又は異なって、(i)H, NH<sub>2</sub>, シクロヘキシル, 置換されていても  
よいフェニル, R<sup>a</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(R<sup>a</sup>: HS, HO, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N, COOH, エトキシ, CN, モルヒネ, クロロ), 以下①乃至⑤の置換基  
で置換されていてもよいアルキル(①HOOC, ②アルキル-O-CO-, ③置換されていてもよいフェニル, ④  
R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCONHCO, 又は⑤R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCONHCO-), アルケニル、フェニル-S-, フェニル-SO<sub>2</sub>-, 置換されていてもよいフェニ  
ルNHCS-, 置換されていてもよいフェニルNHCO-, アルキル-O-CO-, H<sub>2</sub>NCS, クロロ-COCH<sub>2</sub>-, 置換されて  
いてもよい1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルメチル, 或いはR<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>及び隣接するCと一体になってピラジ-

ル-1-イル, イント-ル-1-イル, インタリ-ル-2-イル, ピペリシソ-1-イル若しくはモルヒン-4-イルであり且つ  
R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>が同一又は異なって, H, ハロゲン, NO<sub>2</sub>, アセチル, HO, 低級アルキル-O-, HOOC-, 低級アルキ  
ル-O-CO-, H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-, 又は低級アルキルである場合を除く。

5. 請求の範囲4に記載の2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン誘導体又はその製薬学的に許容され  
る塩からなる医薬組成物。

## SEQUENCE LISTING

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co.,Ltd.  
<120> 2, 4, 6,-triamino-1,3,5-Triazin derivateves  
<130> Y0307-PCT  
<150> JP2002-028844  
<151> 2002-2-5  
<160> 12  
<170> PatentIn version 3.0

<210> 1  
<211> 3252  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)...(3252)

<400> 1 48  
atg ccg gcc atg cgg ggc ctc ctg gcg cct cag aac acc ttc ctg gac  
Met Pro Ala Met Arg Gly Leu Leu Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Asp  
1 5 10 15  
acc atc gct acg cgc ttc gac ggc acg cac agt aac ttc gtg ctg ggc 96  
Thr Ile Ala Thr Arg Phe Asp Gly Thr His Ser Asn Phe Val Leu Gly  
20 25 30  
aac gcc cag gtg gcg ggg ctc ttc ccc gtg gtc tac tgc tct gat ggc 144  
Asn Ala Gln Val Ala Gly Leu Phe Pro Val Val Tyr Cys Ser Asp Gly  
35 40 45  
ttc tgt gac ctc acg ggc ttc tcc cgg gct gag gag gtc atg cag cgg ggc 192  
Phe Cys Asp Leu Thr Gly Phe Ser Arg Ala Glu Val Met Gln Arg Gly  
50 55 60

tgt gcc tgc tcc ttc ctt tat ggg cca gac acc agt gag ctc gtc cgc	240
Cys Ala Cys Ser Phe Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Ser Glu Leu Val Arg	
65 70 75 80	
caa cag atc cgc aag gcc ctg gac gag cac aag gag ttc aag gct gag	288
Gln Gln Ile Arg Lys Ala Leu Asp Glu His Lys Glu Phe Lys Ala Glu	
85 90 95	
ctg atc ctg tac cgg aag agc ggg ctc ccg ttc tgg tgt ctc ctg gat	336
Leu Ile Leu Tyr Arg Lys Ser Gly Leu Pro Phe Trp Cys Leu Leu Asp	
100 105 110	
gtg ata ccc ata aag aat gag aaa ggg gag gtg gct ctc ttc cta gtc	384
Val Ile Pro Ile Lys Asn Glu Lys Gly Glu Val Ala Leu Phe Leu Val	
115 120 125	
tct cac aag gac atc agc gaa acc aag aac cga ggg ggc ccc gac aga	432
Ser His Lys Asp Ile Ser Glu Thr Lys Asn Arg Gly Gly Pro Asp Arg	
130 135 140	
tgg aag gag aca ggt ggt ggc cgg cgc cga tat ggc cgg gca cga tcc	480
Trp Lys Glu Thr Gly Gly Arg Arg Tyr Gly Arg Ala Arg Ser	
145 150 155 160	
aaa ggc ttc aat gcc aac cgg cgg cgg agc cgg gcc gtg ctc tac cac	528
Lys Gly Phe Asn Ala Asn Arg Arg Ser Arg Ala Val Leu Tyr His	
165 170 175	
ctg tcc ggg cac ctg cag aag cag ccc aag ggc aag cac aag ctc aat	576
Leu Ser Gly His Leu Gln Lys Gln Pro Lys Gly Lys His Lys Leu Asn	
180 185 190	
aag ggg gtg ttt ggg gag aaa cca aac ttg cct gag tac aaa gta gcc	624
Lys Gly Val Phe Gly Glu Lys Pro Asn Leu Pro Glu Tyr Lys Val Ala	
195 200 205	

gcc atc cg<sub>g</sub> aag tc<sub>g</sub> ccc ttc atc ctg ttg ca<sub>c</sub> tgt ggg gca ctg aga 672  
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg  
210 215 220

gcc acc tgg gat ggc ttc atc ctg ctc gcc aca ctc tat gtg gct gtc 720  
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val  
225 230 235 240

act gtg ccc tac agc gtg tgt gtg agc aca gca cgg gag ccc agt gcc 768  
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala  
245 250 255

gcc cgc ggc ccg ccc agc gtc tgt gac ctg gcc gtg gag gtc ctc ttc 816  
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe  
260 265 270

atc ctt gac att gtg ctg aat ttc cgt acc aca ttc gtg tcc aag tcc 864  
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser  
275 280 285

ggc cag gtg gtg ttt gcc cca aag tcc att tgc ctc cac tac gtc acc 912  
Gly Gin Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr  
290 295 300

acc tgg ttc ctg ctg gat gtc atc gca gcg ctg ccc ttt gac ctg cta 960  
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu  
305 310 315 320

cat gcc ttc aag gtc aac gtg tac ttc ggg gcc cat ctg ctg aag acg 1008  
His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr  
325 330 335

gtg cgc ctg ctg cgc ctg ctc ctt ccg cgg ctg gac cgg tac 1056  
Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr  
340 345 350

tcg cag tac agc gcc gtg gtg ctg aca ctg ctc atg gcc gtg ttc gcc	1104		
Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala			
355	360	365	
ctg ctc gcg cac tgg gtc gcc tgc gtc tgg ttt tac att ggc cag cgg	1152		
Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg			
370	375	380	
gag atc gag agc agc gaa tcc gag ctg cct gag att ggc tgg ctg cag	1200		
Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln			
385	390	395	400
gag ctg gcc cgc cga ctg gag act ccc tac tac ctg gtg ggc cgg agg	1248		
Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg			
405	410	415	
cca gct gga ggg aac agc tcc ggc cag agt gac aac tgc agc agc agc	1296		
Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser			
420	425	430	
agc gag gcc aac ggg acg ggg ctg gag ctg ctg ggc ggc cgg tcg ctg	1344		
Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu			
435	440	445	
cgc agc gcc tac atc acc tcc ctc tac ttc gca ctc agc agc ctc acc	1392		
Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr			
450	455	460	
agc gtg ggc ttc ggc aac gtg tcc gcc aac acg gac acc gag aag atc	1440		
Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile			
465	470	475	480
ttc tcc atc tgc acc atg ctc atc ggc gcc ctg atg cac gcg gtg gtg	1488		
Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val			
485	490	495	

ttt	ggg	aac	gtg	acg	gcc	atc	atc	cag	cgc	atg	tac	gcc	cgc	cgc	ttt	1536
Phe	Gly	Asn	Val	Thr	Ala	Ile	Ile	Gln	Arg	Met	Tyr	Ala	Arg	Arg	Phe	
500						505						510				
ctg	tac	cac	agc	cgc	acg	cgc	gac	ctg	cgc	gac	tac	atc	cgc	atc	cac	1584
Leu	Tyr	His	Ser	Arg	Thr	Arg	Asp	Leu	Arg	Asp	Tyr	Ile	Arg	Ile	His	
515						520						525				
cgt	atc	ccc	aag	ccc	ctc	aag	cag	cgc	atg	ctg	gag	tac	ttc	cag	gcc	1632
Arg	Ile	Pro	Lys	Pro	Leu	Lys	Gln	Arg	Met	Leu	Glu	Tyr	Phe	Gln	Ala	
530						535						540				
acc	tgg	gcf	gtg	aac	aat	ggc	atc	gac	acc	acc	gag	ctg	ctg	cag	agc	1680
Thr	Trp	Ala	Val	Asn	Asn	Gly	Ile	Asp	Thr	Thr	Glu	Leu	Leu	Gln	Ser	
545						550					555				560	
ctc	cct	gac	gag	ctg	cgc	gca	gac	atc	gcc	atg	cac	ctg	cac	aag	gag	1728
Leu	Pro	Asp	Glu	Leu	Arg	Ala	Asp	Ile	Ala	Met	His	Leu	His	Lys	Glu	
565						570						575				
gtc	ctg	cag	ctg	cca	ctg	ttt	gag	gcf	gcc	agc	cgc	ggc	tgc	ctg	cgg	1776
Val	Leu	Gln	Leu	Pro	Leu	Phe	Glu	Ala	Ala	Ser	Arg	Gly	Cys	Leu	Arg	
580						585						590				
gca	ctg	tct	ctg	gcc	ctg	cgg	ccc	gcc	ttc	tgc	acg	cgc	ggc	gag	tac	1824
Ala	Leu	Ser	Leu	Ala	Leu	Arg	Pro	Ala	Phe	Cys	Thr	Pro	Gly	Glu	Tyr	
595						600						605				
ctc	atc	cac	caa	ggc	gat	gcc	ctg	cag	gcc	ctc	tac	ttt	gtc	tgc	tct	1872
Leu	Ile	His	Gln	Gly	Asp	Ala	Leu	Gln	Ala	Leu	Tyr	Phe	Val	Cys	Ser	
610						615						620				
ggc	tcc	atg	gag	gtg	ctc	aag	ggt	ggc	acc	gtg	ctc	gcc	atc	cta	ggg	1920
Gly	Ser	Met	Glu	Val	Leu	Lys	Gly	Gly	Thr	Val	Leu	Ala	Ile	Leu	Gly	
625						630						635				640

aag ggc gac ctg atc ggc tgt gag ctg ccc cgg cgg gag cag gtg gta	1968		
Lys Gly Asp Leu Ile Gly Cys Glu Leu Pro Arg Arg Glu Gln Val Val			
645	650	655	
aag gcc aat gcc gac gtg aag ggg ctg acg tac tgc gtc ctg cag tgt	2016		
Lys Ala Asn Ala Asp Val Lys Gly Leu Thr Tyr Cys Val Leu Gln Cys			
660	665	670	
ctg cag ctg gct ggc ctg cac gac agc ctt gcg ctg tac ccc gag ttt	2064		
Leu Gln Leu Ala Gly Leu His Asp Ser Leu Ala Leu Tyr Pro Glu Phe			
675	680	685	
gcc ccg cgc ttc agt cgt ggc ctc cga ggg gag ctc agc tac aac ctg	2112		
Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu			
690	695	700	
ggt gct ggg gga ggc tct gca gag gtg gac acc agc tcc ctg agc ggc	2160		
Gly Ala Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly			
705	710	715	720
gac aat acc ctt atg tcc acg ctg gag gag aag gag aca gat ggg gag	2208		
Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu			
725	730	735	
cag ggc ccc acg gtc tcc cca gcc cca gct gat gag ccc tcc agc ccc	2256		
Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro			
740	745	750	
ctg ctg tcc cct ggc tgc acc tcc tca tcc gct gcc aag ctg cta	2304		
Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu			
755	760	765	
tcc cca cgt cga aca gca ccc cgg cct cgt cta ggt ggc aga ggg agg	2352		
Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg			
770	775	780	

7/17

cca ggc agg gca ggg gct ttg aag gag gct ggc ccc tct gct ccc Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro	785	790	795	800	2400
cca cgg gcc cta gag ggg cta cgg ctg ccc ccc atg cca tgg aat gtg Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val	805	810	815		2448
ccc cca gat ctg agc ccc agg gta gta gat ggc att gaa gac ggc tgt Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys	820	825	830		2496
ggc tcg gac cag ccc aag ttc tct ttc cgc gtg ggc cag tct ggc ccg Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro	835	840	845		2544
gaa tgt agc agc agc ccc tcc cct gga cca gag agc ggc ctg ctc act Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr	850	855	860		2592
gtt ccc cat ggg ccc agc gag gca agg aac aca gac aca ctg gac aag Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys	865	870	875	880	2640
ctt cgg cag gcg gtg aca gag ctg tca gag cag gtg ctg cag atg cgg Leu Arg Gln Ala Val Thr Glu Leu Ser Glu Gln Val Leu Gln Met Arg	885	890	895		2688
gaa gga ctg cag tca ctt cgc cag gct gtg cag ctt gtc ctg gog ccc Glu Gly Leu Gln Ser Leu Arg Gln Ala Val Gln Leu Val Ala Pro	900	905	910		2736
cac agg gag ggt ccg tgc cct cgg gca tcg gga gag ggg ccg tgc cca His Arg Glu Gly Pro Cys Pro Arg Ala Ser Gly Glu Gly Pro Cys Pro	915	920	925		2784

gcc agc acc tcc ggg ctt ctg cag cct ctg tgt gtg gac act ggg gca	2832
Ala Ser Thr Ser Gly Leu Leu Gln Pro Leu Cys Val Asp Thr Gly Ala	
930 935 940	
tcc tcc tac tgc ctg cag ccc cca gct ggc tct gtc ttg agt ggg act	2880
Ser Ser Tyr Cys Leu Gln Pro Pro Ala Gly Ser Val Leu Ser Gly Thr	
945 950 955 960	
tgg ccc cac cct cgt ccg ggg cct cct ccc ctc atg gca ccc tgg ccc	2928
Trp Pro His Pro Arg Pro Gly Pro Pro Leu Met Ala Pro Trp Pro	
965 970 975	
tgg ggt ccc cca gcg tct cag agc tcc ccc tgg cct cga gcc aca gct	2976
Trp Gly Pro Pro Ala Ser Gln Ser Ser Pro Trp Pro Arg Ala Thr Ala	
980 985 990	
ttc tgg acc tcc acc tca gac tca gag ccc cct gcc tca gga gac ctc	3024
Phe Trp Thr Ser Thr Ser Asp Ser Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Leu	
995 1000 1005	
tgc tct gag ccc agc acc cct gcc tcc cct cct cct tct gag gaa	3069
Cys Ser Glu Pro Ser Thr Pro Ala Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu	
1010 1015 1020	
ggg gct agg act ggg ccc gca gag cct gtg agc cag gct gag gct	3114
Gly Ala Arg Thr Gly Pro Ala Glu Pro Val Ser Gln Ala Glu Ala	
1025 1030 1035	
acc agc act gga gag ccc cca cca ggg tca ggg ggc ctg gcc ttg	3159
Thr Ser Thr Gly Glu Pro Pro Pro Gly Ser Gly Gly Leu Ala Leu	
1040 1045 1050	
ccc tgg gac ccc cac agc ctg gag atg gtg ctt att ggc tgc cat	3204
Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His	
1055 1060 1065	

9/17

ggc tct ggc aca gtc cag tgg acc cag gaa gaa ggc aca ggg gtc 3249  
Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val  
1070 1075 1080

tga 3252

<210> 2

<211> 1083

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Pro Ala Met Arg Gly Leu Leu Ala Pro Gln Asn Thr Phe Leu Asp  
1 5 10 15

Thr Ile Ala Thr Arg Phe Asp Gly Thr His Ser Asn Phe Val Leu Gly  
20 25 30

Asn Ala Gln Val Ala Gly Leu Phe Pro Val Val Tyr Cys Ser Asp Gly  
35 40 45

Phe Cys Asp Leu Thr Gly Phe Ser Arg Ala Glu Val Met Gln Arg Gly  
50 55 60

Cys Ala Cys Ser Phe Leu Tyr Gly Pro Asp Thr Ser Glu Leu Val Arg  
65 70 75 80

Gln Gln Ile Arg Lys Ala Leu Asp Glu His Lys Glu Phe Lys Ala Glu  
85 90 95

Leu Ile Leu Tyr Arg Lys Ser Gly Leu Pro Phe Trp Cys Leu Leu Asp  
100 105 110

Val Ile Pro Ile Lys Asn Glu Lys Gly Glu Val Ala Leu Phe Leu Val

10/17

115	120	125
Ser His Lys Asp Ile Ser Glu Thr Lys Asn Arg Gly Gly Pro Asp Arg		
130	135	140
Trp Lys Glu Thr Gly Gly Arg Arg Arg Tyr Gly Arg Ala Arg Ser		
145	150	155
Lys Gly Phe Asn Ala Asn Arg Arg Arg Ser Arg Ala Val Leu Tyr His		
165	170	175
Leu Ser Gly His Leu Gln Lys Gln Pro Lys Gly Lys His Lys Leu Asn		
180	185	190
Lys Gly Val Phe Gly Glu Lys Pro Asn Leu Pro Glu Tyr Lys Val Ala		
195	200	205
Ala Ile Arg Lys Ser Pro Phe Ile Leu Leu His Cys Gly Ala Leu Arg		
210	215	220
Ala Thr Trp Asp Gly Phe Ile Leu Leu Ala Thr Leu Tyr Val Ala Val		
225	230	235
Thr Val Pro Tyr Ser Val Cys Val Ser Thr Ala Arg Glu Pro Ser Ala		
245	250	255
Ala Arg Gly Pro Pro Ser Val Cys Asp Leu Ala Val Glu Val Leu Phe		
260	265	270
Ile Leu Asp Ile Val Leu Asn Phe Arg Thr Thr Phe Val Ser Lys Ser		
275	280	285
Gly Gln Val Val Phe Ala Pro Lys Ser Ile Cys Leu His Tyr Val Thr		
290	295	300
Thr Trp Phe Leu Leu Asp Val Ile Ala Ala Leu Pro Phe Asp Leu Leu		

11/17

305                    310                    315                    320  
His Ala Phe Lys Val Asn Val Tyr Phe Gly Ala His Leu Leu Lys Thr  
325                    330                    335  
Val Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Pro Arg Leu Asp Arg Tyr  
340                    345                    350  
Ser Gln Tyr Ser Ala Val Val Leu Thr Leu Leu Met Ala Val Phe Ala  
355                    360                    365  
Leu Leu Ala His Trp Val Ala Cys Val Trp Phe Tyr Ile Gly Gln Arg  
370                    375                    380  
Glu Ile Glu Ser Ser Glu Ser Glu Leu Pro Glu Ile Gly Trp Leu Gln  
385                    390                    395                    400  
Glu Leu Ala Arg Arg Leu Glu Thr Pro Tyr Tyr Leu Val Gly Arg Arg  
405                    410                    415  
Pro Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gly Gln Ser Asp Asn Cys Ser Ser Ser  
420                    425                    430  
Ser Glu Ala Asn Gly Thr Gly Leu Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Leu  
435                    440                    445  
Arg Ser Ala Tyr Ile Thr Ser Leu Tyr Phe Ala Leu Ser Ser Leu Thr  
450                    455                    460  
Ser Val Gly Phe Gly Asn Val Ser Ala Asn Thr Asp Thr Glu Lys Ile  
465                    470                    475                    480  
Phe Ser Ile Cys Thr Met Leu Ile Gly Ala Leu Met His Ala Val Val  
485                    490                    495  
Phe Gly Asn Val Thr Ala Ile Ile Gln Arg Met Tyr Ala Arg Arg Phe

12/17

500 505 510

Leu Tyr His Ser Arg Thr Arg Asp Leu Arg Asp Tyr Ile Arg Ile His  
515 520 525Arg Ile Pro Lys Pro Leu Lys Gln Arg Met Leu Glu Tyr Phe Gln Ala  
530 535 540Thr Trp Ala Val Asn Asn Gly Ile Asp Thr Thr Glu Leu Leu Gln Ser  
545 550 555 560Leu Pro Asp Glu Leu Arg Ala Asp Ile Ala Met His Leu His Lys Glu  
565 570 575Val Leu Gln Leu Pro Leu Phe Glu Ala Ala Ser Arg Gly Cys Leu Arg  
580 585 590Ala Leu Ser Leu Ala Leu Arg Pro Ala Phe Cys Thr Pro Gly Glu Tyr  
595 600 605Leu Ile His Gln Gly Asp Ala Leu Gln Ala Leu Tyr Phe Val Cys Ser  
610 615 620Gly Ser Met Glu Val Leu Lys Gly Gly Thr Val Leu Ala Ile Leu Gly  
625 630 635 640Lys Gly Asp Leu Ile Gly Cys Glu Leu Pro Arg Arg Glu Gln Val Val  
645 650 655Lys Ala Asn Ala Asp Val Lys Gly Leu Thr Tyr Cys Val Leu Gln Cys  
660 665 670Leu Gln Leu Ala Gly Leu His Asp Ser Leu Ala Leu Tyr Pro Glu Phe  
675 680 685

13/17

Ala Pro Arg Phe Ser Arg Gly Leu Arg Gly Glu Leu Ser Tyr Asn Leu  
690 695 700

Gly Ala Gly Gly Ser Ala Glu Val Asp Thr Ser Ser Leu Ser Gly  
705 710 715 720

Asp Asn Thr Leu Met Ser Thr Leu Glu Glu Lys Glu Thr Asp Gly Glu  
725 730 735

Gln Gly Pro Thr Val Ser Pro Ala Pro Ala Asp Glu Pro Ser Ser Pro  
740 745 750

Leu Leu Ser Pro Gly Cys Thr Ser Ser Ser Ala Ala Lys Leu Leu  
755 760 765

Ser Pro Arg Arg Thr Ala Pro Arg Pro Arg Leu Gly Gly Arg Gly Arg  
770 775 780

Pro Gly Arg Ala Gly Ala Leu Lys Ala Glu Ala Gly Pro Ser Ala Pro  
785 790 795 800

Pro Arg Ala Leu Glu Gly Leu Arg Leu Pro Pro Met Pro Trp Asn Val  
805 810 815

Pro Pro Asp Leu Ser Pro Arg Val Val Asp Gly Ile Glu Asp Gly Cys  
820 825 830

Gly Ser Asp Gln Pro Lys Phe Ser Phe Arg Val Gly Gln Ser Gly Pro  
835 840 845

Glu Cys Ser Ser Ser Pro Ser Pro Gly Pro Glu Ser Gly Leu Leu Thr  
850 855 860

Val Pro His Gly Pro Ser Glu Ala Arg Asn Thr Asp Thr Leu Asp Lys  
865 870 875 880

Leu Arg Gln Ala Val Thr Glu Leu Ser Glu Gln Val Leu Gln Met Arg  
885 890 895

Glu Gly Leu Gln Ser Leu Arg Gln Ala Val Gln Leu Val Leu Ala Pro  
900 905 910

His Arg Glu Gly Pro Cys Pro Arg Ala Ser Gly Glu Gly Pro Cys Pro  
915 920 925

Ala Ser Thr Ser Gly Leu Leu Gln Pro Leu Cys Val Asp Thr Gly Ala  
930 935 940

Ser Ser Tyr Cys Leu Gln Pro Pro Ala Gly Ser Val Leu Ser Gly Thr  
945 950 955 960

Trp Pro His Pro Arg Pro Gly Pro Pro Pro Leu Met Ala Pro Trp Pro  
965 970 975

Trp Gly Pro Pro Ala Ser Gln Ser Ser Pro Trp Pro Arg Ala Thr Ala  
980 985 990

Phe Trp Thr Ser Thr Ser Asp Ser Glu Pro Pro Ala Ser Gly Asp Leu  
995 1000 1005

Cys Ser Glu Pro Ser Thr Pro Ala Ser Pro Pro Pro Ser Glu Glu  
1010 1015 1020

Gly Ala Arg Thr Gly Pro Ala Glu Pro Val Ser Gln Ala Glu Ala  
1025 1030 1035

Thr Ser Thr Gly Glu Pro Pro Pro Gly Ser Gly Gly Leu Ala Leu  
1040 1045 1050

Pro Trp Asp Pro His Ser Leu Glu Met Val Leu Ile Gly Cys His  
1055 1060 1065

Gly Ser Gly Thr Val Gln Trp Thr Gln Glu Glu Gly Thr Gly Val  
1070 1075 1080

<210> 3

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: an artificially synthesized primer sequence

<400> 3

attcgacgtc gatctttttt ccgtaaactc aataccaggc

40

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 4

gcgggcatca aggagtcaag

20

<210> 5

<211> 20

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 5

ctcctgtccc tcccggtgac

20

<210> 6

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially synthesized primer sequence

<400> 6

acgctcgac ctgccccgtgc tcctgagtg

29

<210> 7

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially synthesized primer sequence

<400> 7

acgcgtcgac ccaagctctg aaaaaccag

29

<210> 8

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:an artificially synthesized primer sequence

<400> 8

gggttaccgc ggccgcgggg atccagacat gataag

36

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

cgaggcaagg aacacagaca

20

<210> 10

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

ggggctgcag gcagtagg

18

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 11

agtcaacttcg ccaggctgtg

20

<210> 12

<211> 18

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

ggggctgcag gcagtagg

18

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01065

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 31/53, A61P25/28, 43/00, C07D251/70, 401/12,  
403/12, 405/12, 409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/53, 45/00-45/08, C07D251/54-251/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (DIALOG), WPI (DIALOG), CAplus (STN), REGISTRY (STN),  
SwissProt/PIR/GeneSeq

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/78738 A1 (PARKER HUGHES INSTITUTE), 28 December, 2000 (28.12.00), & AU 200037145 A & US 6262053 B1 & EP 1189892 A1 & JP 2003-502412 A	4, 5
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LTD.), 14 January, 1999 (14.01.99), (Family: none)	4, 5

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 May, 2003 (06.05.03)	Date of mailing of the international search report 03 June, 2003 (03.06.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/01065

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/50256 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 07 October, 1999 (07.10.99), & EP 945447 A1 & EP 1066269 A1 & AU 9935997 A & AU 758624 B & BR 9909197 A & US 6150360 A & US 6372729 B1 & US 2002/0115668 A1 & NO 200004809 A & CZ 200003398 A3 & CN 1295566 A & SK 200001405 A3 & KR 2001034270 A & MX 2000009436 A1 & ZA 200006042 A & HU 200101372 A2 & JP 2002-511390 A & NZ 506787 A	4,5
X	US 6193960 B1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS), 27 February, 2001 (27.02.01), & EP 818450 A1 & EP 818450 B1 & JP 10-37758 A & DE 59709127 G	4
X	JP 11-43448 A (Nippon Soda Co., Ltd.), 16 February, 1999 (16.02.99), (Family: none)	4
Y	EP 1050542 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 November, 2000 (08.11.00), & WO 99/37677 A1 & AU 9919827 A & US 6326168 B1 & US 2002/0177201 A1	1
Y	WO 01/02406 A1 (NEUROSEARCH A/S), 11 January, 2001 (11.01.01), & AU 200053909 A & EP 1196419 A1 & US 2002/0128279 A1 & JP 2003-503501 A	1
A	WO 01/66743 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.), 13 September, 2001 (13.09.01), & AU 200141978 A	1-3
A	WO 00/69823 A1 (NEUROSEARCH A/S), 23 November, 2000 (23.11.00), & AU 200045374 A & EP 1178963 A1 & US 2002/0065315 A1 & JP 2002-544258 A	1-3
A	MIYAKE, Akira et al., New Ether-à-go-go K <sup>+</sup> Channel Family Members Localized in Human Telencephalon, The Journal of Biological Chemistry, 27 August, 1999 (27.08.99), Vol.274, No.35, pages 25018 to 25025	1-3

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K45/00, 31/53, A61P25/28, 43/00, C07D251/70,  
401/12, 403/12, 405/12, 409/12

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' A61K31/53, 45/00-45/08, C07D251/54-251/72

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (DIALOG) WPI (DIALOG) Caplus (STN) REGISTRY (STN)  
SwissProt/PIR/GeneSeq

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 00/78738 A1 (PARKER HUGHES INSTITUTE) 2000.12.28 & AU 200037145 A & US 6262053 B1 & EP 1189892 A1 & JP 2003-502412 A	4, 5
X	WO 99/01442 A1 (ZENECA LIMITED) 1999.01.14 (No family)	4, 5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.05.03

国際調査報告の発送日

03.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内田俊生

4P 8214



電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 99/50256 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 1999.10.07 & EP 945447 A1 & EP 1066269 A1 & AU 9935997 A & AU 758624 B & BR 9909197 A & US 6150360 A & US 6372729 B1 & US 2002/0115668 A1 & NO 200004809 A & CZ 200003398 A3 & CN 1295566 A & SK 200001405 A3 & KR 2001034270 A & MX 2000009436 A1 & ZA 200006042 A & HU 200101372 A2 & JP 2002-511390 A & NZ 506787 A	4, 5
X	US 6193960 B1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS) 2001.02.27 & EP 818450 A1 & EP 818450 B1 & JP 10-37758 A & DE 59709127 G	4
X	JP 11-43448 A (日本曹達株式会社) 1999.02.16 (ファミリーなし)	4
Y	EP 1050542 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2000.11.08 & WO 99/37677 A1 & AU 9919827 A & US 6326168 B1 & US 2002/0177201 A1	1
Y	WO 01/02406 A1 (NEUROSEARCH A/S) 2001.01.11 & AU 200053909 A & EP 1196419 A1 & US 2002/0128279 A1 & JP 2003-503501 A	1
A	WO 01/66743 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 2001.09.13 & AU 200141978 A	1-3
A	WO 00/69823 A1 (NEUROSEARCH A/S) 2000.11.23 & AU 200045374 A & EP 1178963 A1 & US 2002/0065315 A1 & JP 2002-544258 A	1-3
A	MIYAKE, Akira <i>et al.</i> , New Ether- <i>a-go-go</i> K <sup>+</sup> Channel Family Members Localized in Human Telencephalon, The Journal of Biological Chemistry, August 27, 1999, Volume 274, Number 35, pages 25018-25025	1-3

**THIS PAGE BLANK (U&PTO)**